

**ÜBER DIE WIRKUNG DER ARALKYLAMINE
BUPHENIN UND TVX 960 AUF ARTERIELLEN UND
VENÖSEN GEFÄSSTONUS SOWIE DEN
KAPILLÄREN FLÜSSIGKEITSAUSTAUSCH IN DER
HINTEREN EXTREMITÄT DER KATZE**

Klaus Hällfritzsch

1974

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

ÜBER DIE WIRKUNG DER ARALKYLAMINE BUPHENIN UND
TVX 960 AUF ARTERIELLEN UND VENÖSEN GEFÄSSTONUS
SOWIE DEN KAPILLÄREN FLÜSSIGKEITSAUSTAUSCH IN DER
HINTEREN EXTREMITÄT DER KATZE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Hällfritsch
aus Landau/Pfalz

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Felix

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Kiese

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 9. 1974



INHALT

SEITE

INHALT

SEITE

Einleitung

1-10

1. Kapitel

11-20

2. Kapitel

21-30

3. Kapitel

31-40

4. Kapitel

41-50

SEITE

5. Kapitel

51-60

6. Kapitel

61-70

7. Kapitel

71-80

8. Kapitel

81-90

9. Kapitel

91-100

SEITE

SEITE

SEITE

SEITE

Heide,
Pipin und
Mutt gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>EINLEITUNG</u>	1- 2
<u>METHODIK</u>	3-13
<u>ERGEBNISSE:</u>	
Pulsfrequenz	14
Blutdruck	14-16
Tonus der Widerstandsgefäße	16-19
Venentonus	19-30
Flüssigkeitsaustausch	31-37
<u>BESPRECHUNG</u>	
Pulsfrequenz	38
Blutdruck	38-40
peripherer Widerstand	40-41
Venentonus	42-44
Flüssigkeitsaustausch	44-48
<u>ZUR THERAPEUTISCHEN ANWENDUNG</u>	48-49
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	50-51
<u>LITERATUR</u>	52-56
<u>LEBENS LAUF</u>	57

Seit Alquist (1948) werden die adrenergen Rezeptoren in α - und β -Receptoren eingeteilt. Die Stimulation von α -Recetporen führt nach dieser Einteilung unter anderem zu einer Gefäßverengung und Uteruskontraction, die Stimulation von β -Recetporen zu einer Gefäßerweiterung, zu einer Erschlaffung der Uterus- und Bronchialmuskulatur, sowie zu einer positiv inotropen und positiv chronotropen Wirkung am Herzen. Die Gefäßwirksamkeit der adrenergen Substanzen wurde dabei meist an den Widerstandsgefäßen untersucht. An den Venen wirken α -Sympathomimetica wie an den Widerstandsgefäßen kontrahierend (Guimaraes und Osswald u.a. 1969). Die Wirkung von β -Sympathomimetica auf die Venen ist dagegen noch ungeklärt. Nach Guimaraes und Osswald (1969) erweitern niedrige Dosen von Isoprenalin die Venen. Hohe Dosen verengen sie, wie auch Clement (1969) feststellte. Kaiser, Ross und Braunwald (1964) zufolge führt die Stimulation sowohl von α - als auch von β -Recteptoren zu einer Venenkonstriction. Eigene Untersuchungen (Felix, Hällfritzsch, Remien 1971) mit dem β -Sympathomimeticum Buphenin, schienen zunächst die Venenkonstriction durch Stimulation der β -Recetporen zu bestätigen. Danach würde sich die Erregung von β -Recetporen an Venen und Widerstandsgefäßen qualitativ verschieden auswirken: Dilatation der Widerstandsgefäße und Konstriction der Venen.

Diese uneinheitlichen Befunde könnten vielleicht auch darauf beruhen, daß in vivo lokale Wirkungen durch neurogene überlagert werden. Deshalb ist die Kenntnis der neurogenen Effekte ebenso wichtig wie die der lokalen.

Über eine antiödematöse Wirkung des β -Stimulators Buphenin berichteten Ludwigs (1953) und Lorenz u. Reiffer (1967). Diese Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches kann mit der Wirkung auf den Gefäßtonus zusammenhängen, oder aber auch auf einem direkten Effekt an den Kapillaren beruhen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der beiden Aralkylamine Buphenin und TVX 960 auf Gefäßtonus und Flüssigkeitsaustausch an den hinteren Extremitäten von Katzen untersucht. Buphenin und TVX 960 sind dem Adrenalin verwandte Substanzen. Durch Verlänge-

rung der Seitenkette und Verminderung der Zahl der phenolischen OH-Gruppen sollte eine rein β -sympathomimetische Wirkung, eine bessere Resorbierbarkeit bei oraler Applikation, und eine längere Wirkungsdauer erreicht werden (Külz und Schneider 1950).

METHODIK

Die Versuche wurden an 40 männlichen und weiblichen Katzen von 1,6 bis 3,5 kg Körpergewicht durchgeführt. Die Tiere wurden mit 35 mg/kg Chloralose, durch eine Magensonde gegeben, narkotisiert. Nach ca. einer Std. war die Narkose bei nüchternen Tieren tief genug und hielt länger als 8 Stunden an. Zur Hemmung der Blutgerinnung wurden 1000 USPE/kg Heparin (Liquemin^R) intravenös gegeben. Bei Anwendung von Perfusionspumpen wurde der Schlauchfüllung 15% Liquemin^R zugesetzt.

PRÄPARATION-MESSTECHNIK- VERSUCHSANORDNUNG

Die Vasa femoralia wurden im Bereich des oberen Schenkeldreieckes freigelegt. Um Sickerblutung zu vermeiden wurden sie unter Schonung der Nerven, mit sorgfältiger Blutstillung stumpf präpariert und in einer Länge von ca. 3 cm von allen Bindegewebshüllen befreit. Sowohl arterieller als auch venöser Kollateralkreislauf wurden sorgfältig unterbunden. Um auch kleine Kollateralgefäße zu erfassen, wurde zusätzlich die Oberschenkelmuskulatur in 3 Partien unter Schonung der Nervi femoralis und ischiadicus unterbunden. Der Lymphabfluß wurde dabei größtenteils unterbrochen. Die Tiere lagen während des Versuchs in Rückenlage auf einem Plastikkissen, das ständig von Wasser mit 37°C durchströmt wurde, und waren mit Zellstoff zugedeckt. Drucke wurden seitenständig in Arteria und Vena femoralis gemessen (Kristallmembranometern der Fa. S.B. Hansen, Kopenhagen). Die Pulsfrequenz wurde mit Thermistoren fortlaufend registriert (Felix 1964). Zur Messung der Atmung wurde in die Trachea eine gläserne Kanüle eingebunden und in ihr die Luftströmung mit einem Thermistor gemessen. Zur fortlaufenden Registrierung diente ein 8- bzw. 12-Kanal-Schreiber der Fa. Schwarzer (München).

Die Beine der Versuchstiere blieben in einem Teil der Versuche normal durchblutet, das heißt, die Durchblutung hing dann vom Blutdruck und vom peripheren Widerstand ab (normale Durchblutung). In einem

anderen Teil der Versuche, wurde die Extremität mit konstanter Stromstärke mit Blut perfundiert (arterielle strömungskonstante Perfusion). Bei einem weiteren Teil der Versuche wurde sowohl der arterielle Zustrom als auch der venöse Abstrom der Extremität konstant gehalten (Felix, Remien, Hällfritzsch 1971). In zwei Versuchen wurde ein Bein an den Kreislauf eines Spendertieres angeschlossen (gekreuzter Kreislauf).

Normale Durchblutung

Bei der normalen Durchblutung wurden zur Strömungsmessung Doppelthermistoren nach Felix (1962) verwendet. Thermistoren sind Widerstände, deren Widerstand mit zunehmender Temperatur abnimmt. Je nachdem, ob das Blut schneller oder langsamer strömte, wurde der Widerstand stärker oder weniger stark abgekühlt. Mit einem zweiten Widerstand wurde die Bluttemperatur gemessen, und so Schwankungen der Bluttemperatur über eine elektrische Schaltung kompensiert. Geeicht wurden die Thermistoren mehrmals während des Versuchs, indem mittels einer Eichpumpe genau bekannte Blutvolumina pro Zeiteinheit aus dem Tier entnommen und anschließend wieder reinfundiert wurden. Hahnkanülen zur intravasalen Infusion befanden sich in der extrakorporalen Strecke stromabwärts vom Thermistor, damit Infusionslösungen von nicht blutgleicher Temperatur das Meßergebnis nicht verfälschen konnten.

Strömungskonstante Perfusion

a.) Perfusion der Arteria femoralis

Bei der arteriellen strömungskonstanten Perfusion wurde der arterielle Zustrom in die Extremität konstant gehalten. Dazu dienten Schlauchpumpen, die je nach Walzenabstand mehr oder weniger stark pulsierende Strömungen erzeugten. Die Stromstärke wurde durch verschieden hohe Perfusionsdrucke nicht beeinflusst. Der Venendruck, der von der Stromstärke und dem venösen Ausflußwiderstand abhing, blieb dabei weitgehend konstant. Die Stromstärke konnte direkt aus der Pumpengeschwindigkeit ermittelt werden. Der Perfusionsdruck wurde mit Kristallmembranometern seitenständig gemessen und fort-

laufend registriert. In eine Pumpe konnten mehrere Schläuche eingelegt werden. Dies wurde bei der Doppelperfusion dazu ausgenutzt, um arterielles und venöses Blut mit der gleichen Stromstärke zu befördern.

Zur Trennung neurogener Reaktionen von humoralen Reaktionen wurden die Extremitätskreisläufe zweier Tiere gekreuzt, und zwar so, daß eine hintere Extremität des Empfängertieres von einem Spender tier durchblutet wurde. Dazu wurden die Femoralgefäße beider Tiere wie beschrieben frei präpariert und beim Empfängertier sorgfältig herzwärts unterbunden, einschließlich der Nebenäste wie Arteria femoralis profunda. Das Blut wurde dann aus der Arteria femoralis des Spenders in die Arteria femoralis des Empfängers geleitet, strömte durch die Extremität des Empfängers und wurde aus der Vena femoralis des Empfängers wieder in die Vena femoralis des Spenders geleitet. Die vom Spender durchblutete Extremität stand so nur noch in nervaler Verbindung mit dem Empfänger. Das andere Bein wurde gleichzeitig mit Blut aus dem Empfängerkreislauf perfundiert.

b.) Perfusion der Arteria und Vena femoralis

Beider arteriovenösen Perfusion wurden sowohl der arterielle Zu- strom als auch der venöse Abstrom konstant gehalten. Es wurde arteriell pro Zeiteinheit genauso viel in das Organ hineingepumpt wie auf der venösen Seite pro Zeiteinheit aus ihm herausgepumpt wurde. Wurde das Blut aus der Extremität sofort wieder in die Pumpe geleitet, so handelt es sich um eine isometrische Meßanordnung, da das Gesamtvolumen der Extremität konstant gehalten wurde. Bei dieser Methode war der Venendruck ein Indikator für Venenreaktionen und Störungen des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe. Eine Venentonisierung wie auch vermehrter Flüssigkeitsübertritt vom Gewebe ins Blut, und somit Zunahme des Venenvolumens erhöhten den Venendruck, gegensinnige Veränderungen erniedrigten ihn. Wurde dagegen das Blut aus der Extremität zuerst in eine Überlaufkammer geleitet und von dieser aus in das Tier zurückgepumpt, handelte es sich um eine isotone Meßanordnung, da der Venendruck dann durch die Höhe des Überlaufgefäßes eingestellt und konstant gehalten

wurde (Abbildung 1).

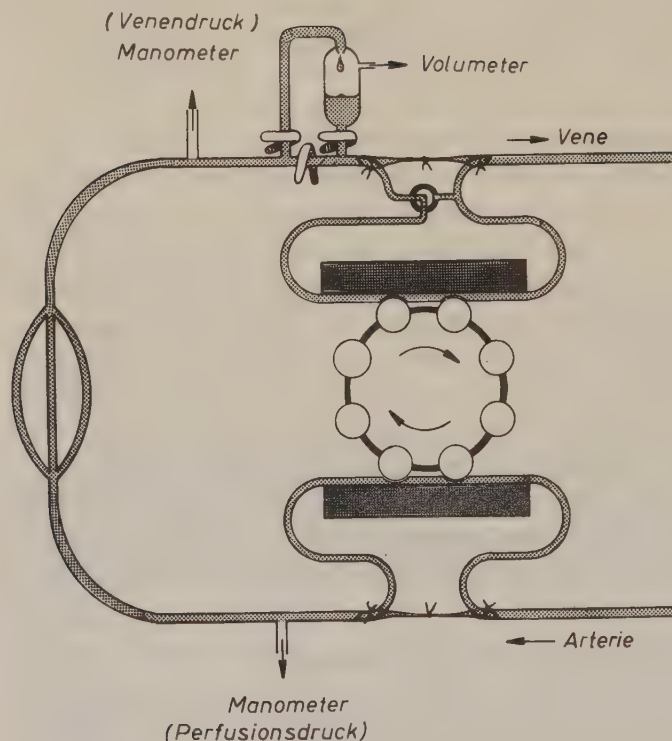


Abb. 1 Arteriovenöse Perfusion: Versuchsanordnung

Dabei stand das Überlaufgefäß mit einem Volumeter in Verbindung, welches Volumenänderungen fortlaufend registrierte.

Da aus der Überlaufkammer die gleiche Menge an Blut pro Zeiteinheit abgepumpt wurde wie auf der arteriellen Seite zugeführt wurde, war ein konstantes Volumen in der Überlaufkammer zu erwarten. Änderte sich das Volumen im Überlaufgefäß trotzdem, so entsprach dies einer arteriovenösen Strömungsdifferenz, verursacht durch Änderung des Venenvolumens oder Änderung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe. Eine Venenkonstriktion oder ein vermehrter Flüssigkeitsübertritt aus dem Gewebe ins Blut vermehr-

ten das Volumen im Überlaufgefäß. Umgekehrt verminderten Venendilatation oder vermehrter Flüssigkeitsaustritt aus dem Blut ins Gewebe das Volumen im Überlaufgefäß. Wird das Volumen der Überlaufkammer fortlaufend registriert, entspricht die Steigung der Volumenkurve der arteriovenösen Strömungsdifferenz. Die arteriovenöse Strömungsdifferenz, die auf einer Zu- oder Abnahme des Venenvolumens beruht, ist dadurch gekennzeichnet, daß sie beschränkte Zeit dauert, da das Venenvolumen unbegrenzt weder zu- noch abnehmen kann. Ein Ungleichgewicht im Flüssigkeitsaustausch kann dagegen über längere Zeit bestehen, sei es, daß ständig Wasser in das Gewebe einströmt, sei es, daß ein Gewebe mit erhöhtem Wassergehalt ständig Flüssigkeit in die Blutbahn zurückgibt (Steady State). Deshalb wurde bei der Bestimmung des Flüssigkeitsaustausches der Anfangsteil der Volumenkurve nicht berücksichtigt, sondern erst abgelesen, wenn sich ein Steady-State eingestellt hat.

Hahnkanülen zur intraarteriellen Infusion befanden sich vor der arteriellen Perfusionspumpe.

Die Verlängerung des Blutweges durch die extracorporale Umwegstrecke wurde durch eine intravenöse Acetylcholin Testinjektion bestimmt. Es wurde die Zeit gemessen, die verging, bis Acetylcholin den peripheren Widerstand verminderte.

FLÜSSIGKEITSAUSTAUSCH

Die Höhe des Kapillardruckes im Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe und Eintritt ins Blut hing vom kolloidosmotischen Druckgradienten zwischen Blut und Gewebe und dem hydrostatischen Gewebsdruck ab (Starling 1896). Bei der Doppelperfusionsmethode konnte ein Gleichgewicht im Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe durch Veränderung des venösen Ausflußdruckes (verschiedene Höhe des Überlaufgefäßes) und durch die Stromstärke erreicht werden. Beide Maßnahmen beeinflussten den Kapillardruck. Die Stromstärke wurde so eingestellt, daß Perfusionsdruck und Blutdruck etwa gleich groß waren.

War der Flüssigkeitsaustritt aus den Kapillaren ins Gewebe gleich groß wie der Flüssigkeitseintritt aus dem Gewebe in die Kapillaren (Filtration = Absorption), so war der Nettofluß gleich Null. Das Volumen in dem Überlaufgefäß blieb gleich. Die registrierte Volumenkurve verlief waagrecht.

Ein Ansteigen der Kurve (Volumenzunahme im Überlaufgefäß) bedeutete, daß mehr Flüssigkeit aus dem Gewebe reabsorbiert als filtriert wurde (Nettoabsorption). Umgekehrt zeigte ein Abfallen der Volumenkurve eine Nettofiltration an. Die Nettofiltration oder Absorption konnte in ml/min. und 100 g Gewebe aus der Steigung der Kurve abgelesen werden. Voraussetzung dabei war, daß sich gleichzeitig das intravasale Volumen nicht änderte. Deshalb wurde dieses eigens gemessen.

Capillärer Filtrationskoeffizient (CFC)

Der CFC ist die Filtrationsrate (ml/min · /100 g Gewebe) pro mm Hg Filtrationsdruck. Zur Bestimmung des CFC wurde der Venendruck durch Höherstellen des Überlaufgefäßes erhöht. Kontrolluntersuchungen ergaben, daß sich der Druck annähernd vollständig in die Kapillaren fortpflanzt. Der CFC hängt von der freien Wasserpermeabilität und der Austauschfläche ab (Pappenheimer et al. 1951, Krogh 1929, Pappenheimer und Soto Rivera 1948, Pappenheimer 1953).

Mittlerer Kapillardruck

Unter "mittlerem" Kapillardruck sei der über die Länge der Kapillaren gemittelte Druck verstanden. Ob dieser Druck genau in der Mitte der Kapillare besteht, steht dahin. Der direkten Bestimmung ist nur der mittlere Kapillardruck zugänglich, der im isovolumetrischen Zustand besteht, wenn man davon ausgeht, daß dieser Druck unabhängig von der Blutströmung gleich groß ist, d.h. also auch dann, wenn die Blutströmung gleich Null ist. Nimmt man diese Bedingung als gegeben an, so kann der mittlere Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand mit der sog. "Zero-flow-Technik" (JOHNSON) folgendermaßen bestimmt werden: Bei abgestellter Perfusion wird die Überlaufkammer auf die Höhe gebracht, d.h., der venöse

Ausflußdruck auf den Wert eingestellt, bei dem sich das Volumen in der Überlaufkammer nicht ändert (a.-v. Strömungsdifferenz = Null). Der venöse Ausflußdruck ist dann gleich dem mittleren Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand. Der gleiche mittlere Kapillardruck besteht auch dann, wenn die Perfusion wieder eingeschaltet und ein isovolumetrischer Zustand mit dem venösen Ausflußdruck eingestellt ist. Es kann der mittlere Kapillardruck auch dann berechnet werden, wenn kein isometrischer Zustand mehr herrscht, wenn also eine Nettofiltration oder eine Nettoabsorption besteht: Aus der Filtrationsrate bzw. dem CFC kann die Differenz zum mittleren Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand berechnet werden. Die Höhe des Zero-flow-Druckes hängt vom kolloidosmotischen Druckgradienten (Blut-Gewebe) und dem hydrostatischen Gewebsdruck ab:

$$P_{\text{zero-flow}} = P_{\text{koll. Blut}} - P_{\text{koll. Gewebe}} + P_{\text{hydrost. Gewebe.}}$$

Postkapillärer Strömungswiderstand

Der Strömungswiderstand ließ sich nach dem Ohmschen Gesetz durch den Quotienten aus Druck durch Stromstärke errechnen. Zur Ermittlung des postkapillären Widerstandes wurde bei verschiedenen Perfusionsgeschwindigkeiten der Venendruck durch Verstellen des Überlaufgefäßes so eingestellt, daß sich der transkapilläre Flüssigkeitsaustausch im Gleichgewicht befand (Pappenheimer und Soto Rivera 1948). Man erhielt so eine lineare Beziehung zwischen Druck und Stromstärke, deren für eine Strömung von Null extrapolierter Wert mit dem Zero-flow übereinstimmte.

Der Zero-Flow Wert gab den Capillardruck für den Fall des Gleichgewichtes im Flüssigkeitsaustausch an, also den effektiven Kapillardruck, der bei den verschiedenen Perfusionsgeschwindigkeiten eingestellt wurde. Die Druckdifferenz zwischen Zero-Flow Wert und effektiv bei den verschiedenen Geschwindigkeiten eingestelltem Wert entsprach der Druckdifferenz oder dem Druckabfall zwischen Kapillaren und großen Venen. Aus dieser Druckdifferenz und der zugehörigen Stromstärkedifferenz ließ sich nach dem Ohmschen Gesetz der postkapilläre Widerstand R_v berechnen:

$$R_v = \frac{P}{J} = \frac{P_c - P_v}{J}$$

P_c = mittlerer Kapillardruck

P_v = venöser Ausflußdruck

J = Stromstärke

Dabei muß beachtet werden, daß es sich hierbei nicht ganz exakt um den postkapillären Widerstand handelt, da sich der postkapilläre Druck nicht messen läßt. Es wurde der mittlere Kapillardruck gemessen und somit der Widerstand von der Mitte der Kapillaren an bestimmt.

Messung des intravasalen Volumens und des Gesamtvolumens der Extremität

Um feststellen zu können, ob eine arteriovenöse Strömungsdifferenz bei der isotonen Meßanordnung auf Venenreaktionen oder auf einer Änderung des Flüssigkeitsaustausches beruhten, wurde das venöse Volumen gemessen.

Dazu umschloß bei einem Teil der Versuche eine Metall- oder Kunststoffmanschette die Extremität distal der Einbindestelle der Schläuche. Die Pfote ragte aus der Manschette und wurde fixiert, damit sie sich nicht gegenüber der Manschette verschieben konnte. Innen war die Manschette von einer Plastikfolie überzogen. Zum Auspressen strömte Preßluft zwischen Manschette und Folie. Die Folie wölbte sich dabei nach innen vor und komprimierte das Gewebe. Platten an beiden Enden der Manschette deckten den Raum zwischen Extremität und Mantel der Manschette ab und verhinderten so ein Herausquellen der Folie. Während des Auspressens wurde die arterielle Blutzufuhr unterbrochen.

Bei den Versuchen mit normaler Durchblutung und Strömungsmessung mit Thermistoren wurde das ausgepreßte Blutvolumen durch Integration der venösen Strömungskurve bestimmt. Dasselbe Verfahren wurde auch bei der einfachen arteriellen Perfusion angewandt. Bei der arteriovenösen Perfusion konnte das Blut in das Überlaufgefäß ausgepreßt und mit dem Volumeter gemessen werden.

Das Volumeter maß die verdrängte bzw. angesaugte Luftmenge.

Dabei wurde der Kolben eines "Pistonrecorders" durch die Luftbewe-

gung gehoben oder gesenkt. Der Kolben war mit einem Hebel verbunden. Ein Gewicht am anderen Hebelarm glich das Gewicht des Kolbens aus. Zwei Blenden am Hebel beidseits des Drehpunktes deckten entsprechend der Auslenkung zwei Fotowiderstände mehr oder weniger stark ab. Die Blenden waren so angeordnet, daß bei einer Bewegung des Kolbens der eine Fotowiderstand zunehmend verdeckt, der andere zunehmend frei gegeben wurde. In der Meßbrücke waren die Fotowiderstände so geschaltet, daß sich gegensinnige Widerstandsänderungen addierten. Dadurch änderten sich die Meßwerte linear mit dem Volumen, was bei einem Fotowiderstand allein nicht der Fall gewesen wäre. Bei einem maximalen Volumen des Pistonrecorders von 10 ml, betrug die Meßgenauigkeit $\pm 0,005$ ml. Mit diesem Volumeter wurden Volumenänderungen des Plethysmographen und der Überlaufkammer gemessen.

Eine weitere Methode mit der das intravasale Volumen bestimmt wurde, bestand darin, das Blut aus der Extremität in das Überlaufgefäß auslaufen zu lassen, indem bei abgestellter Perfusion das Überlaufgefäß unter das Niveau der Extremität gesenkt wurde.

Das Gesamtvolumen der Extremität wurde plethysmographisch gemessen. Dazu wurde ein zylindrisches Rohr aus Metall oder Kunststoff bis etwa zur Mitte des Oberschenkels geschoben. 10 mm oberhalb des Zylinderrohres wurde ein Draht (0,5 mm $\emptyset$) durch ein Loch dicht unter der Haut entlang rings um den Oberschenkel geschoben, bis er wieder in dem Loch erschien. Die beiden Drahtenden wurden locker aneinander fixiert. Dann wurde der Drahtring mit der sich bildenden Hautfalte über den Zylinderrand gezogen. Jetzt wurden die beiden Drahtenden fest gegeneinander gezogen und mit Bindfaden fixiert, so daß Drahtring und Hautfalte in eine Rille des Zylinders gepreßt wurden. In einer zweiten Rille wurde die Hautfalte so fest eingebunden, daß die Extremität luftdicht abgeschlossen war, ohne daß Durchblutung und Lymphfluß beeinträchtigt waren. Die Pfote wurde an zwei Haken am unteren Rand des Rohres festgebunden.

Der Boden wurde luftdicht angeschraubt und das Volumeter angeschlossen.

Um die Plethysmographie mit der Manschettenkompression zu kombinieren, konnte Preßluft direkt in die Plethysmographenröhre geleitet werden. Die Extremität mußte dann sehr gut in der Röhre fixiert sein.

STATISTIK

Signifikanzschranken wurden mit Hilfe des t-Tests nach Student ermittelt.

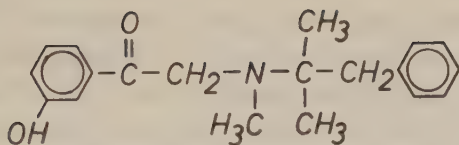
PHARMAKA UND IHRE DOSIERUNG

Unter intraarterieller Applikation wurde immer eine Pharmakongabe in die Arteria femoralis verstanden. Bupheninhydrochlorid wurde intraarteriell mit Infusionsstärken von 0,047 bis 1,25 mg/kg/min infundiert. Je nach Infusionsdauer betrug dabei die Einzeldosis 0,03 bis 2,51 mg/kg. Die jeweils erste Dosierung bei einem Tier war 0,047 bis 0,094 mg/kg/min und die Summe 0,03 bis 1,64 mg/kg (Dauerinfusion).

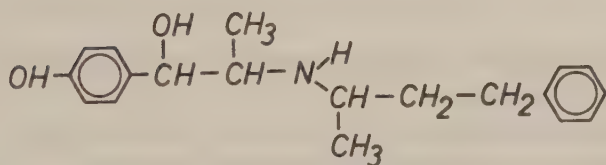
Die intravenösen Infusionsstärken lagen zwischen 0,08 und 2,12 mg/kg min, die Gesamtdosis je nach Infusionsdauer 0,16 bis 12,72 mg/kg. Erstmalige Dosierung war hier 0,08 bis 0,31 mg/kg/min, insgesamt betrug dann die Summe 0,20 bis 3,75 mg/kg. Da Buphenin langsam eliminiert wird, addieren sich die gegebenen Einzeldosen weitgehend. So lag die Gesamtdosis die einem Tier während eines Versuches infundiert wurde, zwischen 0,25 mg/kg und 26,72 mg/kg.

Bei TVX 960, einer dem Buphenin chemisch verwandten Substanz, wurde intraarteriell mit Infusionsstärken von 0,11 bis 0,73 mg/kg/min appliziert. Intravenöse Infusionsstärken lagen zwischen 2,86 und 5,0 mg/kg/min. Die Einzeldosen betrugen intraarteriell 0,44 bis 18,90 mg/kg; intravenös 0,91 bis 28,6 mg/kg. Die insgesamt pro Tier gegebene Menge schwankte zwischen 4,53 und 52,67 mg/kg.

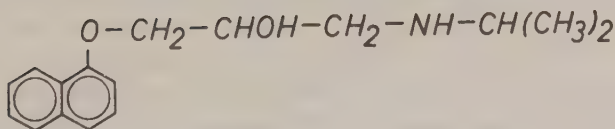
Propranolol wurde in einigen Fällen zur Blockade der Betarezeptoren intravenös gegeben (Dosis: 0,25 - 2,5 mg/kg).



TVX 960



Buphenin



Propranolol

ERGEBNISSE

Pulsfrequenz

Buphenin (i.v.) beeinflusste die Pulsfrequenz uneinheitlich. Niedrige Dosen erhöhten und hohe Dosen senkten sie. Was als niedrige und hohe Dosis zu bezeichnen ist hängt davon ab, ob das Pharmakon erstmalig oder wiederholt appliziert wurde. Bei den ersten Applikationen erhöhten Dosen von 0,2 - 0,3 mg/kg die Frequenz, 0,35 - 1 mg senkten sie. Bei wiederholten Applikationen erhöhten Einzeldosen von 0,1 - 0,3 mg/kg die Pulsfrequenz so lange, als insgesamt nicht mehr als ca. 1 mg/kg verabreicht worden waren. Betrug die kumulative Dosis 3 mg/kg und mehr, so senkten weitere Gaben die Frequenz.

Auch bei TVX 960 war eine Abhängigkeit der Qualität der Wirkung von der Dosis festzustellen:

TVX 960 führte in Dosen bis 10 mg/kg zu einer Steigerung der Pulsfrequenz. Mehr als 20 mg/kg senkten die Pulsfrequenz.

BLUTDRUCK

Buphenin senkte dosisabhängig (Abbildung 3) den Blutdruck.

Bevor der Blutdruck den konstanten Wert erreichte durchlief er ein Minimum. Dieser "akute" Effekt wurde bei wiederholten intravenösen Gaben schwächer, der chronische dagegen hielt an.

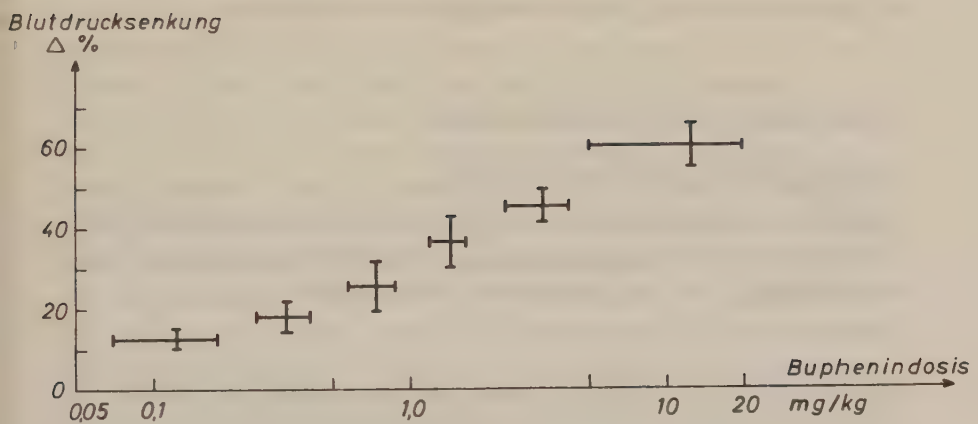


Abb. 3 Dosisabhängigkeit der intravenösen Bupheninwirkung auf den Blutdruck

Kreuzpunkt der beiden Balken: Mittelwert

Senkrechter Balken: Standarderror

Waagerechter Balken: Standardabweichung

Die Blutdruckamplitude wurde in kleinen und mittleren Dosen meist vergrößert. Der Mitteldruck wurde deshalb in Dosen unter 1 mg/kg meist gleich gehalten oder sank nur wenig ab.

Propranolol (Dosis 0,06 bis 3 mg/kg) hob die blutdrucksenkende Wirkung von Buphenin nicht vollständig auf. Vielmehr senkte Propranolol nach vorausgegangener Bupheningabe den Blutdruck. Buphenin, nach Propranolol gegeben, senkte den Blutdruck, wenn auch weniger stark als vor Propranolol.

Nach kleinen und mittleren Dosen von TVX 960 (bis 10 mg/kg) nahmen Blutdruckamplitude und Mitteldruck leicht zu, nach hohen Dosen (über 20 mg/kg) ab.

Der Tod der Versuchstiere trat offensichtlich sowohl nach Buphenin als auch nach TVX 960 durch zentrale Atem- und Kreislaufähmung

ein. Diese zentrale Lähmung trat bei Buphenininfusion in die Art. vertebralis schon nach kleinen Dosen ein. Buphenin i.v. wirkte ab ca. 15 bis 20 mg/kg, TVX 960 ab 35 bis 40 mg/kg letal.

TONUS DER WIDERSTANDSGEFÄSSE

Normale Durchblutung der Extremität

Buphenin intraarteriell appliziert, vermehrte die Durchblutung der Extremität durch Erniedrigung des peripheren Widerstandes: Die Strömung nahm zu, während der Blutdruck konstant blieb oder sank.

Nach intravenöser Applikation nahm dagegen zunächst die Durchblutung infolge der Blutdrucksenkung ab und stieg erst wieder an, wenn das Buphenin die Extremität erreichte. Bei 6 Katzen wurden ungefähr 40 Minuten lang vor und 1 Std. nach der i.v. Gabe von Buphenin mehrmals die Stromstärke und die dazugehörigen Blutdruckwerte gemessen. Die mittlere Buphenindosis betrug 0,44 mg/kg ($\pm$ 0,12 S.E.). Die mittlere Stromstärke stieg signifikant ($p < 0,05$) von 1,8 ml/min/100 g auf 2,3 ml/min · 100 g, also um 27%. Der mittlere Blutdruck sank signifikant ($p < 0,005$) von durchschnittlich 114 mmHg vor, auf 99 mmHg nach Buphenin, also um ca. 13%. Der Strömungswiderstand nahm von 63,3 um 32% auf 43,0 mmHg/ml/min ab.

Eine Propranololbehandlung hob die periphere Widerstandserniedrigung nicht vollständig auf. Sehr häufig traten Rhythmen im venösen System nach Propranololinfusionen auf. Dabei stieg mit einer Frequenz von ca. 1 pro Min. der Venendruck rhythmisch an und gleichzeitig fiel die venöse Stromstärke ab (Propranololdosis: 0,25 bis 2,5 mg/kg intravenös).

Arterielle strömungskonstante Perfusion

Bei Perfusion mit konstanter Stromstärke verhält sich der periphere Widerstand direkt proportional zum Perfusionsdruck. Buphenin senkte den Perfusionsdruck immer. Die Stärke der Wirkung hing von der

pro Zeiteinheit intraarteriell infundierten Menge ab.

Bei intravenösen Infusionen ging der Dilatation dagegen häufig eine Konstriktion voraus. Ein Anstieg des Perfusionsdruckes am Anfang konnte nicht auf einer direkten Buphenineinwirkung beruhen, denn Buphenin gelangte durch den Umweg über die Perfusionspumpe erst nach ca. 60 Sek. in die Extremität. Die direkte Wirkung des Buphenin wurde deutlich von seiner neurogenen Wirkung überlagert. Betrachtet man aber nur die direkte Wirkung, so erniedrigte Buphenin in kleinen Dosen bis ca. 0,3 mg/kg intravenös zunächst den Perfusionsdruck. Mehr als 20 Min. nach Infusionsende (auch nach intraarterieller Infusion) erreichte der Perfusionsdruck den Ausgangswert und stieg dann weiter an. Mittlere bis hohe Dosen (0,3 bis 5 mg/kg intravenös) wirkten verschieden: Teilweise blieben die Widerstandsgefäße ständig erweitert, teilweise nahm die Dilatation ab und wurde von einer Konstriktion abgelöst (nach ca. 30 bis 40 Min.). Mehr als 5 mg/kg intravenös senkten den Perfusionsdruck stets lang anhaltend (Abbildung 4).

Das Verhalten des Perfusionsdruckes mehr als 20 Min. nach Ende der intraarteriellen Infusion war mit dem Verhalten nach entsprechenden intravenösen Dosen vergleichbar.

Neurogene und lokale Wirkungen ließen sich trennen, wenn eine Extremität von einem Spendertier durchblutet, die andere eigendurchblutet wurde und Buphenin dem Empfänger intravenös gegeben wurde. Buphenin bewirkte an dem, an den Spenderkreislauf angeschlossenen Bein eine neurogene Konstriktion, während es an dem normal versorgten Bein den Widerstand kaum veränderte und erst bei höherer Dosis (ab 4 mg/kg) senkte (Abbildung 5).

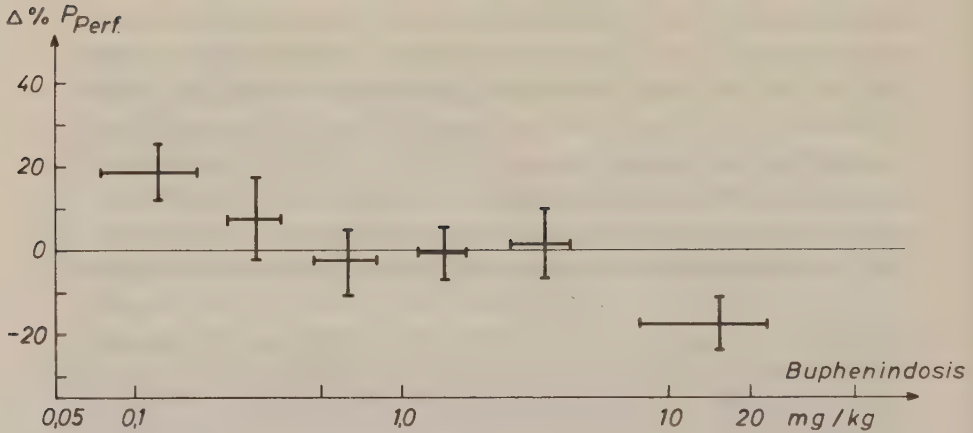


Abb. 4 Dosisabhängigkeit der intravenösen Bupheninwirkung auf den Perfusionsdruck bei Perfusion mit konstanter Stromstärke.

Senkrechter Balken: Standarderror

Waagerechter Balken: Standardabweichung

Auch das TVX 960 dilatierte, intraarteriell appliziert, dosisabhängig die Widerstandsgefäße. Allerdings waren 5- bis 10mal größere Dosen nötig, um ebenso stark wie Buphenin zu wirken.

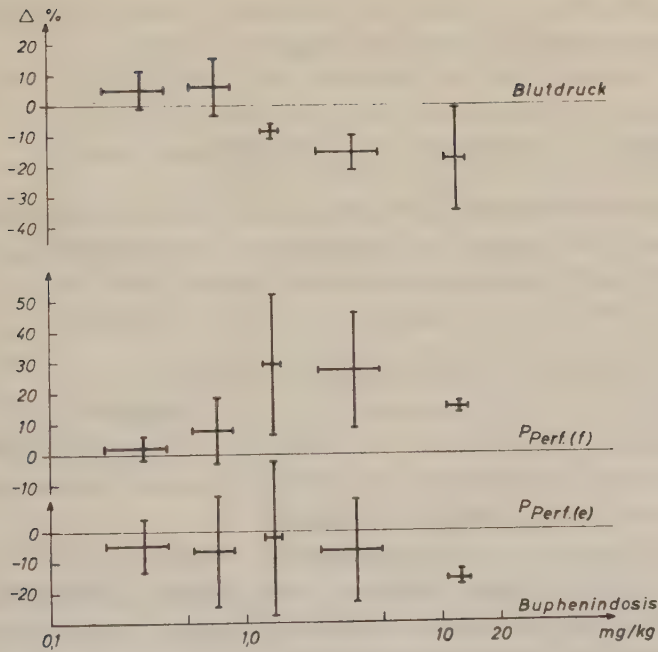


Abb. 5 Gekreuzter Kreislauf: Dosisabhängigkeit der Bupheninwirkung auf den Blutdruck des Empfängertieres und den Perfusionsdruck am eigendurchbluteten (e) und am fremd-durchbluteten (f) Bein bei intravenöser Applikation in das Empfängertier.

Senkrechter Balken: Standarderror

Waagerechter Balken: Standardabweichung

VENENVOLUMEN/VENENTONUS

Arteriell perfundierte Extremität

An 8 Tieren wurden 152mal Volumen, Perfusionsdruck und venöser Ausflußdruck gemessen. Die Werte vor und bis ca. 20 Min. nach Buphenin wurden in Gruppen zusammengefaßt und statistisch gemittelt (Tabelle 1). Die mittlere Buphenindosis betrug $3,43 \pm 1,04$ (S.E.)mg/kg

intravenös. Der mittlere Perfusionsdruck änderte sich vor und nach Buphenin praktisch nicht ($164,6 \pm 7,3$ zu $166,4 \pm 6,8$).

Das Venen-Volumen stieg nach Buphenin von $0,185 \pm 0,0085$ ml auf $0,206 \pm 0,0093$ ml ($p < 0,05$) und der Venendruck nahm ab von $7,5 \pm 0,48$ mmHg auf $5,6 \pm 0,34$ mmHg ($2p < 0,005$) (siehe Tabelle 1).

Buphenin hatte also den Venentonus vermindert, denn der Venendruck hatte ab-, und das Volumen hatte zugenommen. Die Venendilatation war vor allem nach intraarteriellen und nach hohen Dosen (über 1,5 mg/kg) intravenöser Bupheningabe festzustellen (Tabelle 1a).

Allerdings wirkten kleinere und mittlere intravenöse Dosen von Buphenin (bis ca. 1 mg/kg) manchmal auch venentonisierend. Da nach intravenöser Bupheningabe eine Erhöhung des arteriellen Tonus beobachtet wurde, wurde geprüft, ob der Venentonus sich analog zu dem Tonus der Widerstandsgefäße verhielt.

Dazu wurden dieselben 152 Perfusionsdruck-, Venendruck- und Volumenwerte wieder in zwei Gruppen und zwar nach dem Perfusionsdruck eingeteilt. Die eine Gruppe enthielt alle Werte, die bei einem Perfusionsdruck von 90 bis 150 mmHg, die andere solche, die bei einem Perfusionsdruck von mehr als 150 mmHg gemessen wurden. In der ersten Gruppe betrugen der mittlere Perfusionsdruck $120,2 (\pm 1,66)$ mmHg, das mittlere Venenvolumen $0,235$ ml/100g Gewebe ($\pm 0,0102$ S.E.) und der mittlere Venendruck $5,7 (\pm 0,41$ S.E.) mmHg. In der zweiten Gruppe mit einem mittleren Perfusionsdruck von $212,1$ mmHg war das Venenvolumen mit $0,156$ ml ($\pm 0,0039$) ($2p < 0,001$) signifikant niedriger, der Venendruck mit $7,4 (\pm 0,42)$ ($2p < 0,005$) signifikant erhöht (siehe Tabelle 1b).

Tabelle 1

a.) Volumen, Venendruck u. Perfusionsdruck nach Buphenin
(i.v. und i.a.)

	Volumen (ml/100g) bzw. (%)	Venendruck (mmHg) bzw. (%)	Perfusionsdruck (mmHg)
vor Buphenin	$0,18 \pm 0,01$ (xxx)	$7,5 \pm 0,5$ (xx)	$164,6 \pm 7,3$
nach Buphenin i.v.	$0,20 \pm 0,01$	$5,6 \pm 0,3$	$166,4 \pm 6,8$
Δ % unmittelbar nach Buphenin i.a.	$+1,8 \pm 1,9$	$-6,0 \pm 2,1$ (xxxx)	

b.) Gleichsinniges Verhalten von arteriellem (Perfusionsdruck) und
venösem (venenvolumen, Venendruck) Gefäßtonus

	Volumen (ml/100g) bzw.	Venendruck (mmHg) bzw.	Perfusionsdruck (mmHg)
bei Perfusions- druck 90 - 150 mmHg	$0,24 \pm 0,01$ (x)	$5,7 \pm 0,4$ (xx)	$120,2 \pm 1,7$
bei Perfusions- druck über 150 mmHg	$0,16 \pm 0,01$	$7,4 \pm 0,4$	$212,1 \pm 6,4$

Buphenin i.v.: $3,43 \pm 1,04$ mg/kg

Buphenin i.a.: $0,20 \pm 0,05$ mg/kg

$\pm$: Standarderror

Δ % : Differenz zum Wert vor Buphenin i.a.

(x) : $p < 0,0005$ (xxx) : $p < 0,025$

(xx) : $p < 0,0025$ (xxxx) : $p < 0,01$

Der neurogene Charakter dieser Venentonisierung war bei den Versuchen mit gekreuzten Kreisläufen zu sehen.

Hier wurden die Werte vor und die nach intravenöser Bupheningabe in das Empfängertier wiederum zusammengefaßt.

In der fremddurchbluteten Extremität stieg der Perfusionsdruck von 130 ($\pm$ 16) auf 153 ($\pm$ 31) mmHg, in der eigendurchbluteten Extremität sank er von 164 ($\pm$ 60) auf 144 ($\pm$ 24) mmHg. Die Venen verhielten sich wie die Widerstandsgefäße. Das Venenvolumen der fremddurchbluteten Extremität nahm von 0,198 ($\pm$ 0,0078) auf 0,149 ($\pm$ 0,004) signifikant ($p < 0,001$) ab. Dabei blieb der Venendruck der fremddurchbluteten Extremität mit 6,8 ($\pm$ 0,43) vor und 7,0 ($\pm$ 0,17) nach Buphenin fast gleich. Das Venenvolumen der eigendurchbluteten Extremität war mit 0,191 ($\pm$ 0,0176) vor und 0,191 ($\pm$ 0,0108) nach Buphenin gleich, während der Venendruck von 6,1 ($\pm$ 1,8) S.E. vor Buphenin auf 4,5 ($\pm$ 0,4) mmHg nach Buphenin sank. Statistisch signifikant werden diese Reaktionen, wenn man die prozentuale Abweichung (Δ %) vom mittleren Wert vor der Bupheningabe (= 100%) betrachtet. Eine Zusammenfassung der Werte am fremd- und eigendurchbluteten Bein zeigt die Tabelle 2.

Die Abbildung 6 zeigt, wie bei zunehmender neurogener Tonisierung der Widerstandsgefäße an der fremddurchbluteten Extremität auch der Venentonus, gemessen an der Abnahme des Venenvolumens, bei gleichbleibendem Venendruck, zunahm.

Tabelle 2

Gekreuzter Kreislauf

Venenvolumen, Venendruck und Perfusionsdruck vor und nach Buphenin

	Volumen fremd- durchblutet	eigen- durchblutet	Venendruck fremd- durchblutet	eigen- durchblutet	Perfusionsdruck fremd- durchblutet	eigen- durchblutet
vor Buphenin	0,20 $\pm$ 0,01 (x)	0,19 $\pm$ 0,02	6,8 $\pm$ 0,4	6,1 $\pm$ 1,8	130-16	164 $\pm$ 60
nach Buphenin i. v. (Empfänger)	0,15 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,01	7,0 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,4	153-31	144 $\pm$ 24
Δ %	- 24,5 $\pm$ 2,1 (x)	1,2 $\pm$ 2,6 (x)	+ 1,2 $\pm$ 4,2 (x)	- 29,7 $\pm$ 5,6 (x)	15,3-2,9 (x)	- 7,4 $\pm$ 4,0 (x)

Buphenindosis: 3,21 $\pm$ 1,2 mg/kg

+ - : Standarderror

 Δ % : Differenz zum Mittelwert vor Buphenin

(x) : p < 0,0005

Venenvolumen: ml/100 g Gewebe bzw. %

Venendruck: mmHg bzw. %

Perfusionsdruck: mmHg bzw. %

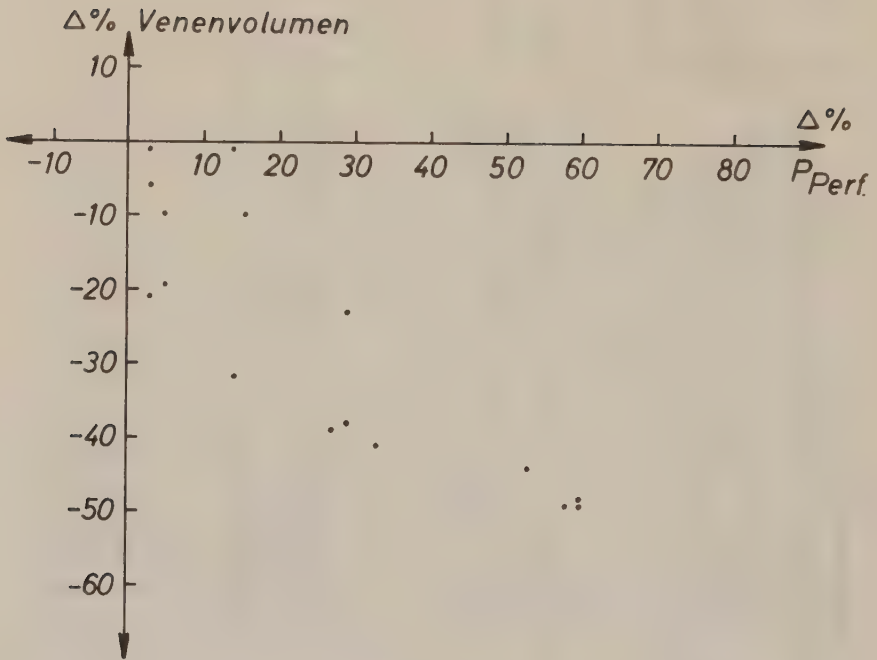


Abb. 6 Verhalten von Perfusionsdruck und Venenvolumen bei neurogener Konstriktion (gemessen an der fremddurchbluteten Extremität) nach intravenösen Bupheningaben in das Empfängertier.

Arteriovenöse Perfusion

Buphenin wurde intraarteriell dauerinfundiert (bis zu 40 min.). Bei konstant gehaltenem Venendruck vermehrte Buphenin das Venenvolumen. Oft war das Venenvolumen nach Buphenin auch trotz niedriger eingestellten Venendrucks gleich oder sogar größer (siehe Tabelle 3). Es wurde während der intraarteriellen Dauerinfusion als auch in einem Zeitraum bis ca. 20 Min. danach bestimmt.

Auch hier wurden wieder die prozentualen Abweichungen ($\Delta\%$) der Werte nach Buphenin und TVX von einem mittleren Wert vor der Pharmakon-Gabe (= 100%) in der Tabelle 3 angegeben. Die Druckvolumenbeziehung, gemessen an einem Tier, zeigte das gleiche Verhal-

Tabelle 3
Arteriovenöse Perfusion: Venendruck und Volumen bei i. a.
Gabe vor Buphenin und TVX 960

	Volumen		Venendruck	
	(ml/100)	(Δ %)	(mmHg)	(Δ %)
vor Buphenin	0,49 $\pm$ 0,04		14,1 $\pm$ 1,8	
während und unmittelbar nach Buphenin i. a.	0,54 $\pm$ 0,02	+ 12,7 $\pm$ 2,8 (x)	12,8 $\pm$ 1,1	- 12,2 $\pm$ 1,7 (x)
Buphenindosis:	1,80 $\pm$ 0,33 mg/kg			
vor TVX 960	0,60 $\pm$ 0,05		10,4 $\pm$ 1,3	
während und un- mittelbar nach TVX 960 i. a.	0,53 $\pm$ 0,03	- 8,1 $\pm$ 32, (xx)	10,8 $\pm$ 1,1	+ 5,3 $\pm$ 3,7
TVX 960-Dosis	15,7 $\pm$ 2,9 mg/kg			

$\pm$: Standarderror

(x) : $p < 0,0005$

(xx) : $p < 0,0125$

Δ % : Differenz zum Mittelwert vor Pharmakongabe

ten des Venenvolumens.

Bei intravenöser Applikation (bis zu 0,6 mg/kg) war keine eindeutige Abnahme des Venentonus festzustellen.

Intraarterielle Dauerinfusionen (bis zu 30 Min.) und einige intravenöse Infusionen von TVX 960 erhöhten im Gegensatz zu Buphenin den Venentonus. Dies zeigen die Tabellen 3 und die Druckvolumenkurve (Abbildung 7).

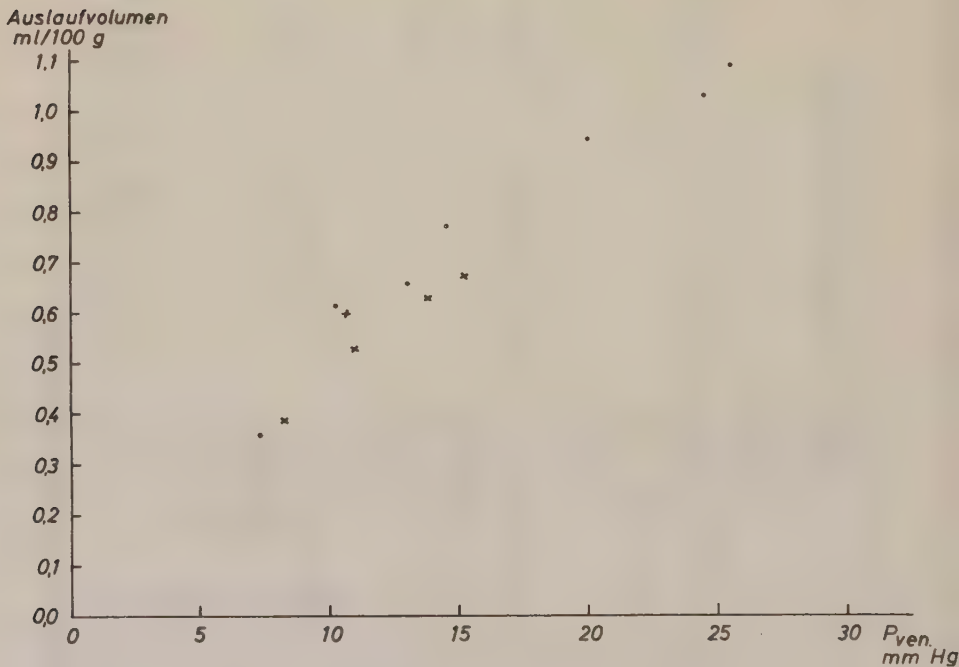


Abb. 7 Druckvolumenbeziehung gemessen an einem Tier.

• Kontrollwerte

x nach TVX 960 (i. a. Dauerinfusion)

Postkapillärer Widerstand

Bei verschiedenen Stromstärken wurde durch Verstellen des venösen Ausflußdruckes ein isovolumetrischer Zustand eingestellt. Der Quotient aus venöser Druckverstellung (ΔP) und Stromstärkeverstellung (ΔI), auf der Abbildung 8 also die Steigung der Kurve, entspricht nach dem Ohmschen Gesetz $R = \frac{P}{J}$ dem jeweils herrschenden Widerstand (R). Buphenin senkte nach intraarterieller Gabe den postkapillären Widerstand signifikant um ca. 52% (Tabelle 4). Gemessen wurde während und nach intraarteriellen Dauerinfusionen. Am deutlichsten war die Senkung des postkapillären Widerstandes während einer intraarteriellen Buphenindauerinfusion (Abbildung 8). Nach Infusionsende stieg der postkapilläre Widerstand wieder an, erreichte aber in einem Zeitraum von ca. 40 Min. nicht ganz den Ausgangswert.

Nach intravenöser Gabe von ca. 0,6 mg/kg Buphenin wurde in 2 Fällen ein gegenüber dem Ausgangswert gesteigener Widerstand gemessen.

Im Gegensatz dazu steigerte TVX 960 den postkapillären Widerstand (Abbildung 9) signifikant um ca. 72%. Auch hierbei wurde hauptsächlich während und nach intraarteriellen Infusionen (Abbildung 9) und einige Male intravenöser Applikation gemessen (Tabelle 4). Die Erhöhung des postkapillären Widerstandes war hierbei nach kurzdauernder intraarterieller oder intravenöser Infusion stärker ausgeprägt als während einer intraarteriellen Dauerinfusion.

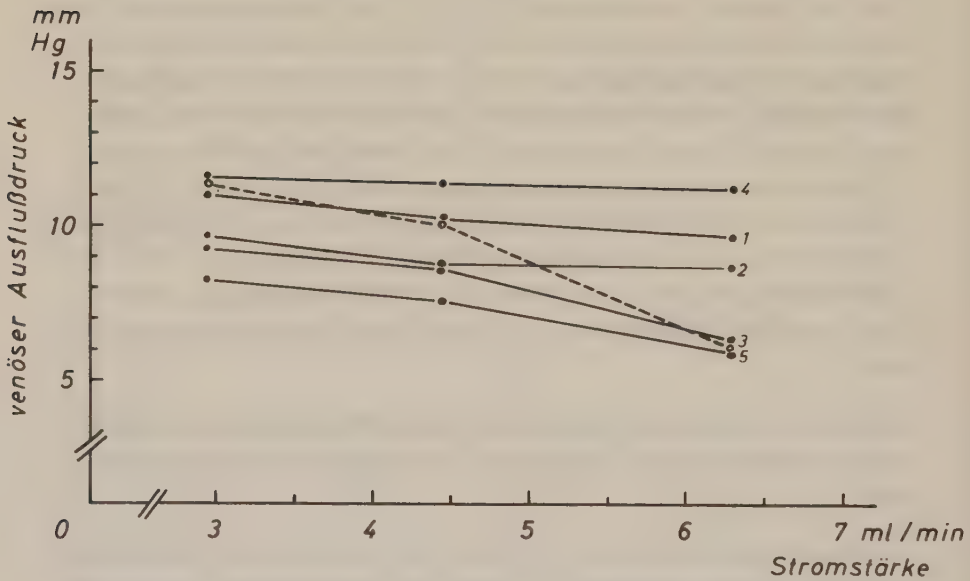


Abb. 8 Die Abbildung zeigt für 3 verschiedene Stromstärkenwerte den zur Einstellung des isogravimetrischen Zustandes notwendigen venösen Ausflußdruck. Verbindet man die Punkte miteinander, so entspricht die Steigerung der entstehenden Kurve dem postkapillären Widerstand.

----- : Kontrolle

1, 4 : während Buphenin i. a. (0,05 mg/kg/min)

2, 3, 5 : unmittelbar nach Buphenininfusion i. a.
(0,05 mg/kg/min) (Σ : 2 - 3,5 mg/kg)

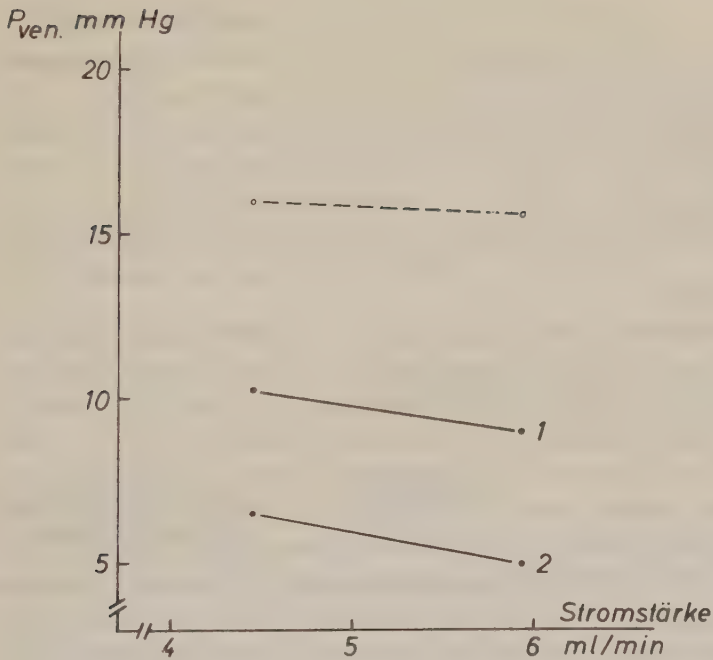


Abb. 9 Die Abbildung zeigt für 3 verschiedene Stromstärkenwerte den zur Einstellung des isogravimetrischen Zustandes notwendigen venösen Ausflußdruck. Verbindet man die Punkte miteinander, so entspricht die Steigerung der entstehenden Kurve dem postkapillären Widerstand.

---- : Kontrolle

1 : während i.a. TVX 960 (0,4 mg/kg/min)

2 : unmittelbar nach TVX 960 i.a. (0,4 mg/kg/min)

(Σ : 11 mg/kg)

Tabelle 4 Postkapillärer Strömungswiderstand unter
Buphenin und TVX 960

	vor Buphenin	während und unmittel- bar nach Buphe- nin (i. a.)
Postkapillärer Widerstand (mmHg·min/ml)	$3,71 \pm 0,65$ (x)	$1,46 \pm 0,24$
Postkapillärer Widerstand (Δ %)		$-52,2 \pm 5,5$ (x)
Buphenindosis:	$2,01 \pm 0,37$ mg/kg	
	vor TVX 960	während und unmittel- bar nach TVX 960 (i. a.)
Postkapillärer Widerstand (mmHg·min/ml)	$2,52 \pm 0,75$	$4,88 \pm 1,38$
Postkapillärer Widerstand (Δ %)		$+72,0 \pm 15,3$ (x)
TVX 960-Dosis	$15,7 \pm 2,9$	

$\pm$: Standarderror

Δ %: Differenz zum Mittelwert vor Pharmakongabe

(x) : $p < 0,0005$

FLÜSSIGKEITSAUSTAUSCH

Das Gesamtvolumen/Gewebevolumen der Extremität

Das mit Hilfe der Plethysmographie gemessene Gesamtvolumen der Extremität verhielt sich bei normal durchbluteter Extremität weitgehend strömungspassiv. Bei intraarterieller Infusion von Buphenin nahm mit der Durchblutung das Gesamtvolumen zu. Bei intravenöser Applikation nahm in einigen Fällen das Gesamtvolumen ab, wenn die druckpassive Verminderung der Stromstärke die direkt dilatierende Wirkung des Buphenins übertraf.

Bei arteriell mit konstanter Stromstärke perfundierter Extremität erniedrigte dagegen Buphenin, intraarteriell infundiert, das Gesamtvolumen. Diese Abnahme des Gesamtvolumens konnte auch durch Messung der arteriovenösen Strömungsdifferenz mit Hilfe der Doppelperfusionsmethode mit Überlaufgefäß (isotone Messung) festgestellt werden. Die arteriovenöse Strömungsdifferenz war hierbei negativ, das heißt, es floß mehr venöses Blut ab, als arterielles hineingepumpt wurde (Abbildung 10). Diese Wirkung hielt über die ganze Zeit der arteriellen Dauerinfusion unvermindert an.

Auch nach intravenöser Applikation von Buphenin nahm das Gesamtvolumen der Extremität ab, wenn auch weitaus weniger stark.

Ging bei intravenöser Gabe der Dilatation der Widerstandsgefäße eine neurogene Konstriktion voraus, kam es zunächst zu einer Abnahme des Extremitätenvolumens. Zwischen der Veränderung des Extremitätenvolumens pro Zeiteinheit und der Veränderung des Perfusionsdruckes nach Buphenin bestand eine Korrelation (Abbildung 11).

Wurde durch Buphenin eine konstante und langanhaltende Dilatation erzeugt (bis zu 30 Min.), so kam es auch zu einer konstanten und ebenso lang anhaltenden negativen arteriovenösen Strömungsdifferenz. Die Beziehung zwischen der Dilatation, gemessen am prozentualen Abfall des Perfusionsdruckes, und der arteriovenösen Strömungsdifferenz, umgerechnet auf 100 g Gewebe, zeigt die Abbildung 11 (11 Tiere). Es wurde die Regressionsgerade bestimmt. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,893, die Gleichung der Geraden:

$y = 7,2 + 284,2x$; die Streuung der Geraden: $Sy x = 11,338$.

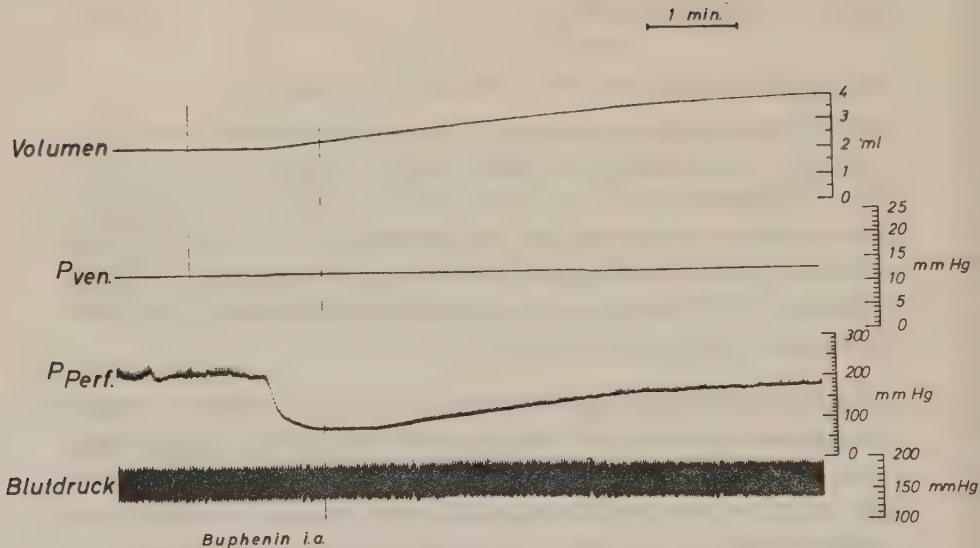


Abb. 10 Verhalten von Blutdruck, Venendruck, Perfusionsdruck und Volumen im Überlaufgefäß bei einer kurzen intraarteriellen Buphenininfusion (0,2 mg/kg) (Originalabb.).

Das Ausmaß der Dilatation wurde bestimmt von der Bupheninmenge, die pro Zeiteinheit infundiert wurde.

Auch die intraarterielle Infusion von TVX 960 führte zu einer Abnahme des Gewebevolumens, die, verglichen mit dem Abfall des Perfusionsdrucks, sehr viel geringer war als bei Buphenin und auch nicht so eng mit dem Verhalten des Perfusionsdruckes korrelierte. Bei geringem Abfall des Perfusionsdruckes oder gleichbleibendem Perfusionsdruck nach intravenöser Applikation und nach kleinen intraarteriellen Dosen ($< 0,5$ mg/kg/min) kam es auch zu einer Zunahme des Gewebsvolumens.

Dabei ist oft in der arteriovenösen Strömungsdifferenzschreibung ein

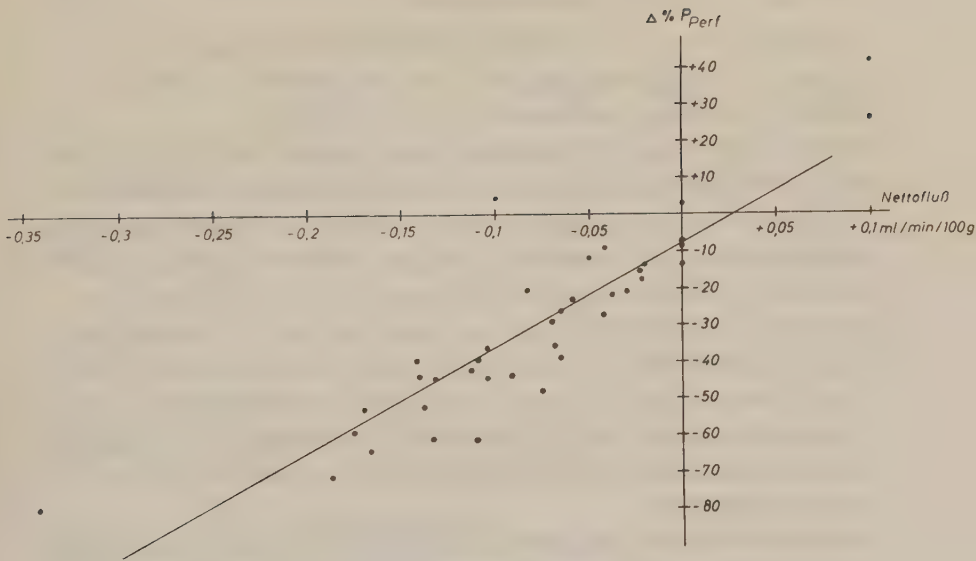


Abb. 11 Beziehung zwischen Dilatation (gemessen am Abfall des Perfusionsdruckes) und Flüssigkeitsaustausch (Nettofluß) während und nach Buphenin (i. a. und i. v.).

Die Gerade ist die errechnete Regressionsgerade.

$$y = 7,2 + 284,2 x \text{ (Korrelationskoeffizient } 0,803 \text{)}.$$

initial steiler Anstieg zu erkennen, als Ausdruck einer Venenvolumenabnahme bei gleichbleibendem Venendruck, also einer Venentonisierung.

CFC (Capillärer Filtrationskoeffizient)

Um festzustellen, ob die Volumenabnahme (Nettoabsorption) unter Buphenin auf einer Eröffnung von Kapillaren beruhte, wurde bei 4 Tieren der kapilläre Filtrationskoeffizient bestimmt.

Es wurde dabei von der Vorstellung ausgegangen, daß durch die Dilatation zusätzlich Kapillaren eröffnet werden, und damit die austauschende Oberfläche vergrößert wird. Die CFC-Werte vor, nach und während Bupheningabe wurden in Gruppen zusammengefaßt, statistisch gemittelt und mit Hilfe des T-Tests nach Student verglichen (siehe Tabelle 5). Die CFC-Werte vor und nach Buphenin i. a. waren fast gleich. Die CFC-Werte während einer intraarteriellen Infusion von Buphenin waren etwas kleiner. Als Maß für die Dilatation der Widerstandesgefäße wurden die zur Zeit der CFC-Messung herrschenden Perfusionsdrucke in entsprechende Gruppen eingeteilt und in der Tabelle 5 verglichen.

Betrachtet man nicht die absoluten CFC-Werte, sondern deren prozentuale Abweichung vom ersten gemessenen Wert, so wurde der CFC während intraarterieller Buphenininfusionen signifikant kleiner.

Gleichzeitig sank der Perfusionsdruck signifikant. Die prozentuale Abweichung der CFC-Werte und die der zugehörigen Perfusionsdruckwerte in einem Zeitraum bis ca. 20 Min. nach Bupheningabe unterschieden sich dagegen statistisch nicht signifikant von den Werten vor Buphenin (siehe Tabelle 5).

Die entsprechenden Werte für das TVX 960 (siehe Tabelle 5) verhalten sich etwas anders. Die CFC-Werte während der intraarteriellen TVX-Infusion sind größer, und auch die prozentuale Abweichung vom ersten gemessenen Wert nimmt während intraarterieller TVX-Infusionen zu, allerdings nicht statistisch signifikant. Der Perfusionsdruck nimmt dagegen gleichzeitig signifikant ab.

Tabelle 5 Kapillärer Filtrationskoeffizient unter
Buphenin und TVX 960

	vor Buphenin	während Buphe- nin (i. a.)	nach Buphe- nin (i. a.)
CFC (ml/min/ mmHg/100 g)	0,019 $\pm$ 0,002	0,017 $\pm$ 0,001	0,018 $\pm$ 0,001
Perfusionsdruck (mmHg)	192 $\pm$ 14 (x)	180 $\pm$ 8	150 $\pm$ 12
CFC (Δ %)	+ 9,4 $\pm$ 6,9 (xx)	- 11,4 $\pm$ 5,3	- 7,3 $\pm$ 7,0
Perfusionsdruck (Δ %)	$\pm$ 7,0 +23,5 (x)	-25,3 $\pm$ 8,3	+19,1 $\pm$ 6,5
Dosierung:	0,065 $\pm$ 0,008 mg/kg/min		
Dosis:	1,95 $\pm$ 0,57 mg/kg		

	vor TVX 960	während TVX 960 (i. a.)	nach TVX 960 (i. a.)
CFC (ml/min/ mmHg/100g)	0,010 $\pm$ 0,001	0,012 $\pm$ 0,002	0,009 $\pm$ 0,001
Perfusionsdruck (mmHg)	160,7 $\pm$ 14,9 (x)	45,0 $\pm$ 4,6	182,5 $\pm$ 34,9
CFC (Δ %)	+ 14,6 $\pm$ 17,5	+21,2 $\pm$ 33,2	-1,0 $\pm$ 17,7
Perfusionsdruck (Δ %)	+ 16,1 $\pm$ 3,2 (x)	-70,7 $\pm$ 5,8	+18,3 $\pm$ 14,3

Dosierung: 0,62 $\pm$ 0,1 mg/kg/min

Dosis: 18,2 $\pm$ 5,7 mg/kg

$\pm$: Standarderror

Δ %: Differenz zum ersten gemessenen Wert

(x) : $p < 0,0005$

(xx) : $p < 0,025$

Mittlerer Kapillardruck im isogravimetrischen Zustand

Der Zero-Flow-Wert, also der mittlere Kapillardruck im Gleichgewicht des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe war während und nach Buphenin (intraarteriell und intravenös) gegenüber den Kontrollen vor Buphenin signifikant erniedrigt (Tabelle 6). Dieser Abfall der Zero-flow-Werte korrelierte mit dem Abfall des mittleren Blutdruckes (Abbildung 12).

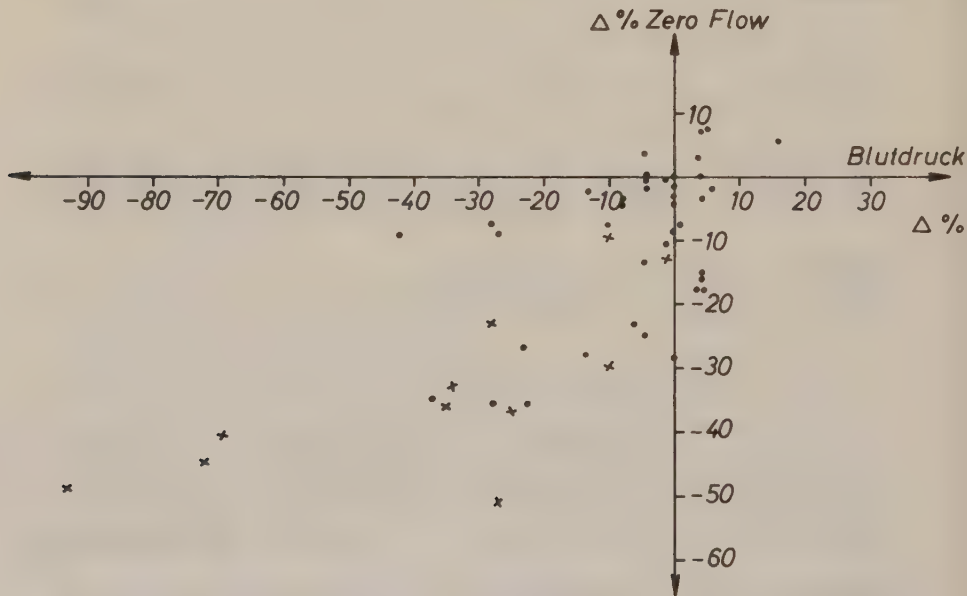


Abb. 12 Beziehung zwischen Blutdruck und Zero-Flow

· : Kontrollen

x : nach Buphenin

Bei Kontrollwerten (gemessen an 12 Tieren) ergab sich für die Beziehung $\Delta \% \text{ Zero-flow}$ (1. Wert = 100%) zu $\Delta \% \text{ Blutdruck}$ (1. Wert = 100%) die Regressionsgerade $y = -7,3 + 0,48x$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 % ($p < 0,01$). Auch die Zero-flow

Tabelle 6

Mittlerer Kapillardruck

	nach Buphenin (i.a.)	nach TVX 960 (i.a.)
Zero-Flow		
(Δ %)	- 33,3 $\pm$ 4,1 (x)	- 7,7 $\pm$ 10,1
Blutdruck		
(Δ %)	- 36,7 $\pm$ 8,8	- 15,4 $\pm$ 6,9
Buphenindosis:	2,14 $\pm$ 0,57 mg/kg	
TVX 960-Dosis:	15,6 $\pm$ 4,1 mg/kg	
$\pm$	: Standarderror	
Δ %:	Differenz zum Wert vor Buphenin bzw. TVX 960	
(x)	: p $\leq$ 0,01	

Werte während intraarterieller oder nach intravenöser Bupheninapplikation korrelierten signifikant ($p \leq 0,05$) mit dem Blutdruckabfall. Die Korrelationskoeffizienten der Werte nach Buphenin unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollwerte. Also beeinflusste Buphenin den mittleren Kapillardruck nicht signifikant. Allerdings liegen die Bupheninwerte besonders bei geringem Blutdruckabfall auffällig im unteren Bereich der Kontrollwerte (also größere Δ % Zero-flow-Abfall pro Δ % Blutdruckabfall). Dies deutet auch die für die Bupheninwerte errechnete lineare Regression $y = 21,10 + 0,34$ ($p \leq 0,005$) an.

Die Zero-flow-Werte während und nach TVX 960 intraarteriell und intravenös unterschieden sich nicht signifikant von entsprechenden Kontrollwerten, korrelierten aber ebenfalls mit dem Blutdruckabfall.

BESPRECHUNG

Wie die Ergebnisse zeigen, dilatiert Buphenin die Widerstandsgefäße ebenso wie die Venen. TVX 960 wirkt dagegen auf die Venen tonisierend, während es die Widerstandsgefäße dilatiert. Blutdruck und Pulsfrequenz beeinflussen beide Pharmaka in ähnlicher Weise.

PULSFREQUENZWIRKUNG

Buphenin bewirkte in niedrigen Dosen (bis 2 mg/kg) meist eine Steigerung, in Dosen über 3 mg/kg meist eine Senkung der Pulsfrequenz. Auch Wiemers (1951) beobachtete bei Katzen einesteils Steigerung, bei hoher Anfangsfrequenz aber auch Senkung der Pulsfrequenz nach Buphenin. Die Befunde von Külz und Schneider (1950) zeigten meistens eine pulsfrequenzsteigernde Wirkung. Die häufige Senkung der Pulsfrequenz in unseren Versuchen mag an dem durch die Chloralosenarkose bedingten hohen Ausgangswert der Pulsfrequenz gelegen haben. In den Versuchen waren die Buphenin-Dosen, die zu einer gleichen Pulsfrequenzsteigerung führten, als Dauerinfusion oder in mehreren Einzeldosen appliziert, größer als bei einmaliger Gabe. Dies lag an der Verteilung der Pharmakons im Gewebe und der damit verbundenen Abnahme der Blutkonzentration bei Dauerinfusion.

TVX 960 verhielt sich in bezug auf die Pulsfrequenz ähnlich wie Buphenin. Dosen über 20 mg/kg senkten die Pulsfrequenz, während kleinere Dosen meist eine Steigerung bewirkten. Eine Steigerung der Pulsfrequenz war auch von beiden Pharmaka auf Grund ihrer β -sympathomimetischen und damit am Herzen positiv chronotropen Wirkung zu erwarten. Denkbar wäre auch eine infolge der Blutdrucksenkung reflektorische Erhöhung der Pulsfrequenz, wie dies Külz und Schneider (1950) vermuteten. Die Senkung der Pulsfrequenz nach großen Dosen scheint dagegen auf einer direkten zentralnervösen Wirkung zu beruhen. Dafür spricht der praefinale Abfall der Pulsfrequenz nach Überdosierung von Buphenin und TVX 960. Auch eine Injektion von Buphenin in die zu diesem Zweck frei präparierte Arteria vertebralis senkte die Pulsfrequenz.

BLUTDRUCKWIRKUNG

Die von Külz und Schneider (1950) und Wiemers (1951) gefundene Blutdrucksenkung durch Buphenin konnte in der vorliegenden Untersuchung für höhere Dosen (über 1,0 mg/kg) bestätigt werden. Die geringe Sen-

kung des peripheren Widerstandes kann für die Blutdrucksenkung kaum verantwortlich gemacht werden. Eher in Frage kommt hier die Venendilatation (und damit ein vermindertes Volumenangebot ans Herz), die bei den höheren, sicher blutdrucksenkenden Dosen von Buphenin intravenös festgestellt wurde. Auch ein zentraler Angriff am Vasomotorenzentrum ist wahrscheinlich. Eine Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums war auch die Todesursache nach sehr hohen Buphenin- und TVX-960-Dosen. Für Buphenin konnte dies in einem Versuch durch Infusion in die Arteria vertebralis demonstriert werden. Gegen einen peripheren Mechanismus als alleinige Ursache spricht der Befund, daß Propranolol weder Blutdruck- noch Gefäßwirkung des Buphenins vollständig aufhebt. Auch Manley und Lawson (1968) fanden, daß die Vasodilatation der Skelettmuskelgefäße nach Buphenin durch Propranolol nicht vollständig aufgehoben werden konnte.

In kleinen Dosen steigerte Buphenin meist die Blutdruckamplitude und die Pulsfrequenz infolge positiv inotroper und positiv chronotroper Wirkung. Dabei wurde der Mitteldruck, trotz Abfall des peripheren Widerstandes und damit des diastolischen Druckes, infolge gleichzeitig gestiegenen systolischen Druckes, weitgehend konstant gehalten oder fiel nur wenig ab. Dies entspricht einer β -sympathomimetischen Wirkung wie sie auch von Wiemers (1951) beschrieben wurde. Allerdings vergrößerten wiederholte intravenöse Infusionen von Buphenin ebenso wenig wie hohe Dosen (über 1,5 mg/kg) die Blutdruckamplitude und Pulsfrequenz, im Gegensatz zu anderen β -Sympathomimetica wie z.B. Isoprenalin. Dies läßt auf eine Mitbeteiligung einer zentralen Kreislaufbeeinflussung schließen. War nach wiederholter intravenöser Gabe von Buphenin der Blutdruck schon erniedrigt, dann wirkten weitere Einzeldosen nicht mehr so stark blutdrucksenkend wie zu Beginn. Dieses Nachlassen der Blutdruckreaktion auf Einzeldosen nach wiederholten intravenösen Applikationen, mag mit der von Wiemers (1951) beschriebenen Abhängigkeit der Wirkungsstärke von der Ausgangslage zusammenhängen.

TVX 960 senkte in großen Dosen (über 25 mg/kg) den Blutdruck. Kleinere Dosen, besonders solche unter 10 mg/kg, erhöhten aber meist den mittleren Blutdruck. Dabei war der systolische Druck er-

hört, der diastolische Druck gleich groß oder leicht vermindert und die Pulsfrequenz erhöht. Dies spricht für eine Steigerung des Herz-Minuten-Volumens als Ursache für den leichten Blutdruckanstieg, da der periphere Widerstand in den Extremitäten sogar abnahm. Zusätzlich wirkte sich die Venentonisierung nach TVX 960 durch Erhöhung des Volumenangebotes an das Herz blutdrucksteigernd aus.

PERIPHERER WIDERSTAND

Bei normaler Durchblutung

Die lokal dilatierende Wirkung des Buphenins wurde bereits von Külz und Schneider (1950) beschrieben. Dies konnte in unseren Versuchen bestätigt werden. Dabei war bei gleichgehaltenem oder nur gering abgefallenem Blutdruck die periphere Durchblutung nach einer Buphenindosis von ca. 0,5 mg/kg intravenös um ca. 25 - 30% gesteigert. Dagegen fand Wiemers (1952) schon nach 0,1 mg/kg intravenös initial sogar Durchblutungssteigerungen in der Extremität der Katze bis zu 200 - 300%. Nach Wiemers (1951) wirkte Buphenin hauptsächlich auf Muskelgefäße. Die Dilatation der Widerstandsgefäße in der Muskulatur ließ sich nach Ehringer (1966) am Menschen, im Gegensatz zu Manley und Lawson, vollständig durch β -Rezeptoren-Blocker aufheben. Sie ist also vorwiegend eine β -sympathomimetische Wirkung des Buphenins. Die Widerstandsgefäße der Haut wurden nach Ehringer (1966) und Wiemers (1951) sehr viel weniger als die der Muskulatur erweitert. Diese Wirkung konnte durch β -Rezeptoren-Blocker nicht aufgehoben werden (Ehringer 1966). Green und Kepchar (1959) fanden in den Hautgefäßen keine β -Rezeptoren. Auch in unseren Versuchen hob Propranolol die direkt dilatierende Wirkung des Buphenins nicht vollständig auf.

Bei strömungskonstanter Perfusion

Auch in den Versuchen mit strömungskonstanter Perfusion erniedrigte Buphenin den peripheren Widerstand. Nach mittleren Dosen von Buphenin (2 - 5 mg/kg) stieg allerdings der periphere Widerstand nach anfänglichem Abfall ca. 30 bis 40 min nach intraarterieller oder

intravenöser Gabe meist wieder auf den Ausgangswert oder sogar darüber. So könnte bei physiologischer Durchblutung eine gewisse Zeit nach Bupheningabe aus dem Blutdruckabfall und dem gestiegenen peripheren Widerstand durchaus eine Verminderung der peripheren Durchblutung resultieren.

Daß diese Konstriktion neurogen vermittelt wurde, zeigte sich besonders deutlich bei dem Vergleich einer fremddurchbluteten Extremität mit der eigendurchbluteten, wenn eine Extremität an den Kreislauf eines Spendertieres angeschlossen wurde. Die Widerstandsgefäße der fremddurchbluteten Extremität konstringierten nach Bupheningabe in den Empfänger. Die Widerstandsgefäße der eigendurchbluteten Extremität änderten sich anfangs bei kleinen Dosen wenig und dilatierten mit zunehmender Dosis (über 3 mg/kg). An der eigendurchbluteten Extremität überlagerten sich also die peripher dilatierende Wirkung des Buphenin mit seiner neurogenen Konstringierenden. 40 min nach Applikation überwog bei Dosen unter 5 mg/kg meist eine neurogene Konstriktion, wahrscheinlich als Reaktion auf die Blutdrucksenkung.

Die dilatierende Wirkung des Buphenins hielt bei normaler Durchblutung länger an als bei strömungskonstanter Perfusion. Die spricht ebenso wie eine leichte Zunahme des Perfusionsdruckes über längere Zeit in Kontrollversuchen für eine geringe konstriktorische Wirkung der Perfusionsmethode. Das mußte bei langfristigen Reaktionen (über 40 min) beachtet werden.

TVX 960 wirkte auf die Widerstandsgefäße ähnlich wie Buphenin, also auch dilatierend durch direkten Angriff in der Peripherie. Jedoch waren 5- bis 10mal höhere Dosen nötig um den gleichen Effekt zu erreichen. Die Wirkung dauerte nur 10 - 15 min. Diese kürzere Wirkungsdauer deutet auf eine, verglichen mit Buphenin, schnellere Elimination des TVX 960 hin.

POSTKAPILLÄRER WIDERSTAND und VENENTONUS

Als postkapillärer Widerstand wurde in unseren Versuchen der Widerstand von der Mitte der Kapillare bis zum Überlaufgefäß bezeichnet. Er ist abhängig vom Querschnitt und der Länge der Gefäße. Die Länge der Gefäßstrecke blieb gleich. So wurden postkapilläre Widerstandsänderungen durch Änderungen des Querschnittes der Kapazitätsgefäße von den Venulen bis zu den großen Venen verursacht. Der Querschnitt ist bei konstantem transmuralem Druck vom Tonus der Gefäßmuskulatur abhängig.

Buphenin, intraarteriell appliziert, senkte in unseren Versuchen den Venentonus. Auch hohe intravenöse Dosen (über 1,5 mg/kg) senkten den Venentonus. Kleine intravenöse Dosen steigerten den Venentonus. Daß diese Venentonussteigerung neurogen erfolgte, zeigten die Versuche mit der fremddurchbluteten Extremität. Der Vergleich der eigendurchbluteten, also neurogen und humoral beeinflussten, mit der fremddurchbluteten rein neurogen beeinflussten Extremität machte deutlich, daß Buphenin zwar lokal die Venen dilatiert, aber neurogen tonisiert. Die Venen reagierten auf Buphenin also nicht anders als die Widerstandsgefäße. Auch Witzleb (1966) fand, daß Venen und Arterien auf neurogene Reize gleichsinnig reagierten. Es überlagerten sich in unseren Versuchen die direkt dilatierende Wirkung des Buphenins und eine neurogene, wahrscheinlich reflektorische kontrahierende Wirkung des Buphenins, die besonders bei kleineren intravenösen Dosen zu sehen war. Über neurogene Venentonusänderungen, insbesondere Venenkonstriktion nach Carotissinusentlastung berichteten auch Braunwald et al. (1963). Buphenin könnte also reflektorisch durch Blutdrucksenkung eine Venentonisierung auslösen. Aber auch eine direkte zentralnervöse Stimulation war nicht auszuschließen, da kleine Dosen von Buphenin den mittleren Blutdruck nicht oder nur sehr gering senkten.

TVX 960 dagegen wirkte trotz dilatierender Wirkung auf die Widerstandsgefäße auf die Venen direkt tonisierend. Die gleiche Wirkung beschrieb Mellander (1960) bei kleineren Dosen von Adrenalin. Zur Erklärung für das Verhalten der Venen nach TVX 960 können viel-

leicht folgende Befunde herangezogen werden: Adrenalin und Noradrenalin tonisieren, durch α -Rezeptorenblocker hemmbar, die Venen (in vitro: Guimaraes and W. Osswald 1969), (in vivo: Braunwald et al. 1963). Also scheint das Schema der kontrahierenden α - und dilatierenden β -Rezeptorenwirkung auch an den Venen zu gelten. Guimaraes und Osswald (1969) fanden, daß an den Venen die Anzahl der α -Rezeptoren überwiegen. Vergleicht man nun die TVX 960 mit der Bupheninformel, so findet man einige Unterschiede, die die β -stimulierende Wirkung abschwächen und die α -stimulierende Wirkung verstärken. Für eine Abschwächung der β -Wirkung spricht die etwas kürzere Seitenkette am Stickstoffatom und die fehlende alkoholische β -OH-Gruppe, die sogar zu einer β -sympatholytischen und durch Freisetzung von Noradrenalin indirekt zur sympathomimetischen α -Wirkung führen kann (Ariens 1963). Auch eine Methylierung der NH-Gruppe bei in meta-Stellung befindlicher OH-Gruppe, führt zu einer Verstärkung der α -Wirkung (Übersicht: Peter Holtz und Dieter Palm 1966).

Durch entsprechende Verteilung der Rezeptoren in der Extremität, an den Widerstandsgefäßen mehr β -Rezeptoren als α -Rezeptoren (Mellander 1960, Folkow 1960), an den Venen mehr α -Rezeptoren als β -Rezeptoren (Guimaraes und Osswald 1969), war also die entgegengesetzte Wirkung des TVX 960, das wie Adrenalin (Mellander 1960) beide α - und β -Rezeptoren stimuliert, auf Widerstandsgefäße und Venen durchaus zu erklären. Auch Kobinger (1965) fand, daß im Muskelbereich der Quotient β/α -Rezeptoren in den Widerstandsgefäßen größer ist als in den Kapazitätsgefäßen. Dabei wurden β -Rezeptoren als gefäßerweiternde Strukturen betrachtet. Buphenin wirkte peripher β -sympathomimetisch und somit dilatierend. Außerdem hemmte Buphenin in vitro die α -Rezeptoren-stimulierende Wirkung (Kontraktion) von Adrenalin auf Arterien und Venen (Felix und Michailov 1972). Kaiser, Ross und Braunwald (1964) schlossen allerdings aus Versuchen mit Isoprenalin auf eine Venentonisierung durch α - und β -Rezeptoren. Dies widerspricht aber sowohl den hier vorliegenden Ergebnissen, als auch denen von Kobinger (1965). Er fand nach Isoprenalin und α -Blockade durch Phenoxybenzamin eine Erweiterung der Kapazitätsgefäße. Zur Erklärung dieser unterschied-

lichen Befunde sei noch darauf hingewiesen, daß es auch Autoren gibt, die eine starre Einteilung in kontrahierend wirkende α - und dilatierend wirkende β -Rezeptoren überhaupt ablehnen. Sie meinen, daß je nach Zustand des Tieres bzw. augenblicklichem Stoffwechselzustand die Rezeptoren ihren Charakter ändern können und sozusagen moduliert werden (Szentivanyi 1970).

FLÜSSIGKEITSAUSTAUSCH

Bei physiologischer Durchblutung der Extremität nahmen nach Senkung des peripheren Widerstandes durch Buphenin Stromstärke und Gesamtextremitätenvolumen zu. Dieses strömungspassive Verhalten des Extremitätenvolumens fand auch Wiemers (1951). Bei Perfusion mit konstanter Stromstärke nahm das Gewebsvolumen nach intraarterieller und intravenöser Gabe von Buphenin ab. Diese Abnahme des Gewebsvolumens beruhte auf einem Übertritt von Flüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut wahrscheinlich infolge einer Senkung des Kapillardruckes. Als Mechanismen für die Kapillardrucksenkung stehen zur Diskussion:

1. Eröffnung neuer Kapillaren (Wiemers 1951, Zweifach 1961).
2. Arteriovenöse Anastomosen (Clara 1956, Zweifach 1949, Schröder 1966, Staubesand 1968).
3. Bevorzugte Durchströmung bestimmter Kapillaren, sogenannter funktioneller arteriovenöser Shunts, wie sie nach den Vorstellungen von Zweifach (1961) über die terminale Strombahn denkbar ist.
4. Erniedrigung des postkapillären Widerstandes (Pappenheimer und Soto Rivera 1948).

ad 1: Die Eröffnung zusätzlicher Kapillaren, wie sie von Wiemers (1951) nach Buphenin gefunden wurde und nach dem Brückenmodell der terminalen Strombahn von Chambers und Zweifach (1944) vorstellbar ist, würde zwar infolge des vergrößerten Gesamtströmungsquerschnittes bei konstanter Strömung eine

Erniedrigung des Kapillardruckes bewirken, aber infolge der nun größeren Kapillaroberfläche müßte der kapilläre Filtrationskoeffizient (CFC) jetzt größer sein, wie z.B. Cobbold et al. (1963) nach Muskelarbeit fanden. Gegen diese Vorstellung der Neueröffnung von Kapillaren spricht, daß der CFC unter Buphenin-Wirkung nicht größer wurde.

ad 2: Dagegen wäre mit einer Eröffnung von echten arteriovenösen Anastomosen eine Kapillardruckerniedrigung ohne wesentliche Vergrößerung der austauschenden Oberfläche zu erklären. Diese von vielen Autoren postulierten arteriovenösen Anastomosen werden allerdings von anderen (Hammersen 1971) abgelehnt, weil sie, abgesehen von der Hautstrombahn der Akren, kein anatomisches Substrat dafür fanden.

ad 3: Zumindest aber eine funktionelle Kurzschlußdurchblutung an der Skelettmuskulatur wurde unter anderem von Schröder (1966) gefunden. Es ist z.B. nach dem Schema der terminalen Strombahnen von Chambers und Zweifach (1944) denkbar, daß die mit präkapillären Sphinteren versehenen und damit für pharmakologische Beeinflussung empfindlichen Kapillaren nach Buphenin stärker als vorher durchblutet werden.

Eine Vergrößerung der austauschenden Oberfläche und damit des CFC-Wertes ist nicht unbedingt notwendig, da die Kapillaren schon vorher durchblutet sein könnten und nur die Einflußöffnung durch Weitstellung der präkapillären Sphinteren durch Buphenin vergrößert wird (siehe auch Golenhofen 1968). Eine weitere Modellvorstellung soll hier erwähnt werden, nämlich die These, daß die kleinsten Arteriolen, je nach ihrem Durchmesser, bestimmte Druckschwellenwerte für ihr Öffnung besitzen (Burton 1951). Das könnte bedeuten, daß bei Eröffnung bestimmter mit Sphinteren versehener Gefäßgebiete der Perfusionsdruck bei konstanter Strömung so weit absinkt, daß andere Gebiete nicht mehr durchströmt werden. Wenn sich dabei Eröffnung von Gefäßgebieten auf der einen und Verschluß infolge Absinkens des Perfusionsdruckes unter den sogenannten kritischen Verschlußdruck auf der anderen Seite die Waage hal-

ten, bleibt die austauschende Oberfläche und somit der CFC gleich groß. Das leichte Absinken des CFC-Wertes während der intraarteriellen Dauerinfusion von Buphenin spräche dabei eher dafür, daß die austauschende Oberfläche kleiner wird, also mehr Kapillaren durch Unterschreiten des sogenannten Druckschwellenwertes von der Durchströmung ausgeschlossen werden, als gleichzeitig neue eröffnet werden. Das setzt für verschiedene Kapillaren unterschiedliche Druckschwellenwerte voraus.

- ad 4: Ein weiterer sehr wichtiger Faktor für die Einstellung des Kapillardruckes ist der postkapilläre Widerstand. Die Senkung des postkapillären Widerstandes durch Buphenin ist sicher eine der wichtigsten Ursachen für die Senkung des Kapillardruckes und damit für den unter den Bedingungen der konstanten Durchströmung antiödematösen Effekt. Dafür spricht auch der Vergleich mit TVX 960, das ja auf die Widerstandsgefäße ebenfalls dilatierend wirkte, aber den postkapillären Widerstand und somit auch den Kapillardruck erhöhte. Bei TVX 960 überlagerten sich also die vorher für das Buphenin diskutierten Effekte durch Dilatation präkapillärer Sphincteren und somit Senkung des Kapillardruckes und durch Erhöhung des postkapillären Widerstandes und somit Steigerung des Kapillardrucks. Deshalb verhielt sich auch das Gewebenvolumen nach TVX 960 nicht so eindeutig wie nach Buphenin. Die lineare Beziehung zwischen Perfusionsdruckänderung und Änderung der kapillären Filtrationsrate nach Buphenin bedeutet, daß Buphenin den peripheren Gesamtwiderstand und den Kapillardruck in linearer Beziehung zueinander änderte, während TVX 960 zwar den Gesamtwiderstand erniedrigte, aber nicht in jedem Fall auch den Kapillardruck. Die Ursache dafür dürfte in der unterschiedlichen Wirkung von Buphenin und TVX 960 auf den postkapillären Widerstand zu suchen sein.

CFC

Die absolute Größe der gefundenen CFC-Werte schwankte zwischen 0,010 und 0,018 ml/min/mmHg und 100 g Gewebe und stimmte damit etwa mit den von Cobbold (1963) bei druckkonstanter Perfusion am Skelettmuskel in Ruhe gemessenen 0,015 ml/min/mmHg und 100 g Gewebe überein. Diana (1970) fand bei der Methode der konstanten Durchströmung nach Isoprenalin bedingter Dilatation ebenfalls wie wir keine Zunahme des CFC-Wertes. Das geringfügig unterschiedliche Verhalten des CFC-Wertes, leichte Abnahme während Buphenin und eher zunehmende Tendenz nach TVX 960, könnte durch unterschiedliche Beeinflussung des postkapillären Widerstandes bedingt sein. Der postkapilläre Widerstand wirkt sich ja auch auf den Eröffnungsdruck der Gefäße aus. Der nach TVX 960 erhöhte postkapilläre Widerstand steigert den Kapillardruck und verringert damit den zur Eröffnung zusätzlich notwendigen Druck. Buphenin dagegen senkt den postkapillären Widerstand und damit den Kapillardruck und vergrößert die noch zur Eröffnung notwendige Druckdifferenz. Das bedeutet, daß der vom postkapillären Widerstand abhängige Kapillardruck in gewissem Maß die Durchströmung selbst reguliert. Hoher postkapillärer Widerstand und somit auch hoher Kapillardruck öffnen die Kapillare für die Durchströmung, niedriger postkapillärer Widerstand und somit niedriger Kapillardruck schließen sie.

Eine andere Erklärung für die niedrigeren CFC-Werte nach Buphenin könnte die sein, daß bei gesunkenem postkapillären Widerstand die Erhöhung des venösen Ausflußdruckes bei der CFC-Messung sich nicht vollständig auf den Kapillardruck fortpflanzt. Ein Teil der rein hydrostatischen Erhöhung des Ausflußdruckes wird kompensiert durch den niedrigeren Strömungswiderstand (bessere Dehnbarkeit der Venen).

Mittlerer Kapillardruck

Voraussetzung für die Annahme der hämodynamischen Abhängigkeit des Kapillardruckes ist eine Konstanz des kolloidosmotischen Druck-

gradienten zwischen Blut und Gewebe. Der effektive Kapillardruck, der zur Einstellung eines Gleichgewichtes im Flüssigkeitsaustausch notwendig ist, wurde mit Hilfe der Zero-Flow-Technik gemessen. Der Zero-Flow nahm nun bei abfallendem Blutdruck ab. Eine Erklärung dafür wäre, daß infolge des erniedrigten Systemdrucks auch der Kapillardruck abfällt und Flüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut übertritt, also der kolloidosmotische Druck des Blutes erniedrigt wird, bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat (siehe Mellander 1960). Dies bedeutet an der konstant durchströmten Extremität eine ödematöse Wirkung, die hier der hämodynamische Kapillardruck infolge der konstanten Perfusion gleich bleibt.

Eine andere Erklärung für den Zero-Flow-Abfall ist eine erhöhte Eiweißpermeabilität und eventuelle Änderung des kolloidosmotischen Gewebdruckes. Dies allerdings ist weder durch Buphenin noch durch TVX 960 zu erwarten, da der Zero-Flow-Abfall auch in Kontrollversuchen auftrat. Es schien also eher eine Folge der Perfusionstechnik zu sein.

Der Abfall des Zero-Flow wirkte sich allerdings nur langfristig aus und wurde durch mehrmaliges Verstellen der Höhe des Überlaufgefäßes während des Versuches kompensiert, so daß die akuten hämodynamischen Reaktionen davon nicht beeinträchtigt wurden.

ZUR THERAPEUTISCHEN ANWENDUNG

Nach unseren Befunden ist zu venentonisierenden Mitteln wie TVX 960 zu sagen, daß ihre Anwendung bei Veneninsuffizienz nur sinnvoll erscheint, wenn die Venenklappen noch intakt sind. Dann kann durch eine Venentonisierung ihre vorher durch Dilatation verlorengegangene Verschlufunktion wieder hergestellt werden. Wenn dies nicht der Fall ist, sorgt die Zunahme des postkapillären Widerstandes für eine stärkere Behinderung des Blutabstromes und Zunahme des Ödems. So ist also bei nicht wiederherstellbarer Verschlufunktion ein Mittel, das die Durchblutung fördert und dabei durch Senkung des postkapillären Widerstandes auch den Blutstrom fördert, wie Buphenin, vorzuziehen.

Durch Senkung des postkapillären Widerstandes ist wohl auch die entzündungs- und ödemhemmende Wirkung des Buphenins, wie sie Ludwigs (1953) und Lorenz und Reiffer (1967) beschrieben, zu erklären. Die Durchblutungssteigerung allein ist unwahrscheinlich, da bei einer Entzündung die Durchblutung lokal schon maximal gesteigert ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die 2 Aralkylamine Buphenin und TVX 960 wurden in ihren Kreislaufwirkungen mit besonderem Blick auf arteriellen und venösen Gefäßtonus und den Flüssigkeitsaustausch untersucht.

Die Versuche wurden an den hinteren Extremitäten von Katzen in flacher Chloralosenarkose durchgeführt. Die Extremitäten wurden dabei in einem Teil der Versuche normal durchblutet, teilweise wurde der arterielle Zustrom durch eine Perfusionspumpe konstant gehalten. In einem weiteren Teil der Versuche wurden sowohl der arterielle Zustrom als auch der venöse Abstrom konstant gehalten (Doppelperfusion).

Gemessen wurden die Pulsfrequenz, die arteriellen bzw. venösen Drucke und Strömungen und das Gesamtvolumen sowie das Venenvolumen der Extremität. Dabei erwies sich Buphenin als eine β -sympathomimetische Substanz, wenn man die Einteilung in konstriktorisch wirkende α - und dilatorisch wirkende β -Rezeptoren zu Grunde legt und auch bei den Venen gelten läßt. Buphenin vermindert sowohl den arteriellen als auch den venösen Gefäßtonus durch direkten Angriff in der Peripherie (humorale Wirkung). Eine Tonuserhöhung besonders an den Venen, die zunächst zur Hypothese von hier konstriktorisch wirkenden β -Rezeptoren führte, war neurogenen Charakters. Dies konnte durch Versuche demonstriert werden, bei denen der Kreislauf zweier Tiere gekreuzt wurde.

TVX 960 verminderte auch den arteriellen Gefäßtonus, steigerte dagegen aber den venösen. Es wirkte also an den Arterien wie ein β -Sympathomimeticum, an den Venen dagegen wie ein α -Sympathomimeticum. Diese von Buphenin abweichende Wirkung war einerseits durch den chemischen Aufbau des TVX 960, der außer der β -sympathomimetischen eine α -sympathomimetische Wirkung erwarten ließ, zu erklären. Andererseits war dafür Voraussetzung, daß das Verhältnis von α - zu β -Rezeptoren an den Venen genau umgekehrt ist, wie an den Arterien. Das heißt, daß auf der venösen Seite die β -Rezeptoren, auf der arteriellen Seite, die α -Rezeptoren überwiegen.

Den Flüssigkeitsaustausch beeinflussten Buphenin und TVX 960 durch hämodynamische Änderung des Kapillardruckes. Bei unserer Technik der strömungskonstanten Perfusion war offensichtlich der postkapilläre Widerstand die wichtigste Größe für die Einstellung des Kapillardruckes. Buphenin erniedrigte den postkapillären Widerstand und somit den Kapillardruck und wirkte so antiödematös. TVX 960 erhöhte den postkapillären Widerstand und somit den Kapillardruck und wirkte ödematös, allerdings nicht in jedem Fall, was dafür spricht, daß auch andere diskutierte Faktoren wie z.B. funktionelle Kurzschlußdurchblutung den Kapillardruck beeinflussen. Als einziger Anhaltspunkt für eine direkte Verminderung der Kapillarpermeabilität bleiben die etwas kleineren CFC-Werte während intraarterieller Buphenininfusion. Hier war aber, wie oben diskutiert, eine Beeinflussung der Messung durch den abgesunkenen postkapillären Widerstand nicht auszuschließen, besonders, da während TVX-960 der CFC-Wert etwas größer war. Das war auch infolge des durch TVX 960 gesteigerten postkapillären Widerstandes zu erwarten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic Receptors
Am. J. Physiol. 153, 586 - 600 (1948)
2. Ariens, E.J.: Modern concepts in the relationship between structure and pharmacol. activity
eds.
K.J. Brunings and P. Lindgren p. 247 - 264 Oxford, London, New York, Paris: Pergamon-Press (1963)
3. Braunwald, Eugene, Ross, Kahler, Gaffrey, Goldblatt, Mason: Effects on venous tone of vasoactive drugs and of basoreceptor and chemoreceptor stimulation
Circulation Research, Volume XII (1963)
4. Burton, A.C.: On the physical equilibrium of small blood vessels
Am. J. Physiol. 164, 319 (1951)
5. Chambers, R., Zweifach, B.W.: Topography and function of the mesenteric capillary circulation
Am. J. Anat. 75, 173 (1944)
6. Clara, M. Die arterio-venösen Anastomosen
2. Auflage Wien: Springer (1956)
7. Clement, D., Vanhoutte, P. and I. Lensen: Capacitance reactions of isolated veins to monoamines and acetylcholine
Arch. Intern. Physiol. Biochem. 77, 73 - 87 (1969)
8. Cobbold, H., Folkow, B., Kjellmerand I., Mellander, S.: Nervous and local chemical control of precapillary sphincters in skeletal muscle as measured by changes in filtration coefficient
Acta physiol. scand. 57, 180 (1963)
9. Diana, John N.: Capillary pressure and filtration coefficient during isoproterenol infusion
Am.J.of Physiol. Vol. 219, 1574 - 1584 (1970)
10. Ehringer, H.: Zur Wirkung gefäßerweiternder Pharmaka vom Adrenalinotyp
Med. Welt Nr. 14, 696 - 700 (1966)
11. Michailov, M. Ch., Felix, W., Welscher, U.E. Action of Buphenin on the spontaneous mechanical activity and on the responses to Adrenaline, Ach, 5-HT and K⁺ in the isolated rat portal vein preparation
J.de Pharmacology, 3, 15, 619 (1972)

12. Felix, W.,
Hällfritzsche, K.,
Remien, J.: Effects of Buphenin on capillary-vessels
of the hindlimb of chloralose-anaesthe-
tized cats
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.,
Supplement to Vol. 270, (1971)
13. Felix, W., Remien,
J., Hällfritzsche, K.: Zur Messung von Venenreaktionen im
Tierversuch
Pflügers Arch. 329, 352 - 359 (1971)
14. Felix, W.: Frequenzmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 246, 484 -
485 (1964)
15. Felix, W.: Strömungsmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 244, 254 -
269 (1962)
16. Folkow, B.: Effects of catecholamines on consecu-
tive vascular sections
Symposium on adrenergic mechanisms
Hrsg.: J.R. Vane, G.E. Wolstenholme
and M.O. O'Connor London: J. & A.
Churchill Ltd. (1960)
17. Golenhofer, K.: Physiologie der Kurzschlußdurchblutung
in: Die arterio-venösen Anastomosen
(Anatomie, Physiologie, Pathologie,
Klinik) Hrsg. F. Hammersen and D.
Gross. Bern - Stuttgart: Huber (1968)
18. Green, H.D., und
Kepchar, J.H.: Control of peripheral resistance in
major systemic vascular beds
Physiol. Rev. 39, 627 - 686 (1959)
19. Guimaraes, S., and
Osswald, W.: Adrenergic receptors in the veins of
the dog
Europ. J. Pharma. 5, 133 - 140 (1969)
20. Hammersen, F.: Anatomie der terminalen Strombahn
(Muster, Feinbau, Funktion)
Urban & Schwarzenberg: München -
Berlin - Wien (1971)
21. Holtz, P., und
Palm, D.: Brenzkatechinamine und andere sympa-
thicomimetische Amine. Biosynthese
und Inaktivierung. Freisetzung und Wir-
kung.
Ergebnisse der Physiologie 58, 1 - 580
(1966)

22. Johnson, P.C.: Effect of venous pressure on mean capillary pressure and vascular resistance in the intestine
Circulation Research, Vol. XVI, March 1965
23. Kaiser, G.A., Ross, J., and Braunwald, E.: Alpha and beta adrenergic receptor mechanisms in the systemic venous bed
J. Pharma.Exp.Th. 144, 146-162 (1964)
24. Kobinger, W.: Über die unterschiedliche Beeinflussung von Widerstands- und Kapazitätsgefäßen durch verschiedene Sympathikomimetika
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. und Pharmak. 252, 103 - 121 (1965)
25. Krogh, A.: The anatomy and physiology of capillaries
New Haven: Yale Univ.Press (1929)
26. Külz, F., und Schneider, M.: Über neue gefäßerweiternde Sympathikomimetika
Klinische Wochenschrift 28. Jahrg. Heft 31/32 S. 535 - 537 (1950)
27. Lorenz, D.: Untersuchungen mit beta-adrenergisch wirksamen Substanzen am wehenbereiten isolierten Uterus der trächtigen Ratte
Sonderdruck vom internationalen Symposium Bad Aachen (Juni 1970)
28. Lorenz, D. und Reiffer, F.: Die ödemhemmende Wirksamkeit von Aescin und Buphenin bei cutaner Anwendung am Kaolin-Ödem der Rattenpfote
Arzneimittelforschung 17, 1083 - 1084 (1967)
29. Ludwigs, U.: Entzündungshemmung durch Steigerung der peripheren Durchblutung
Münchn. med. Wochenschr. 95, 822 (1953)
30. Manley, E.S., Lawson, J.W.: Effect of beta-adrenergic receptor blockade on skeletal muscle vasodilatation produced by Isoxuprine and Nylidrin
Memphis, Techn. Arch. intern. Pharmacodyn. 175, No. 1 239 - 250 (1968)
31. Mellander, S.: Comparative studies on the adrenergic neurohormonal control of resistance and capacitance blood vessels in the cat
Acta physiol. scand. 50, suppl. 176 (1960)

32. Pappenheimer, J.R.: Passage of molecules through capillary walls
Physiol. Rev. 33, 387 (1953)
33. Pappenheimer, J.R.,
Renkin, E.M.,
Borrero, L.M.: Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability
Amer. J. Physiol. 167, 13 (1951)
34. Pappenheimer, J.R.,
and Soto-Rivera, A.: Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs
Am. J. Physiol. 152, 471 - 491 (1948)
35. Schroeder, W.: Nutritive und nicht nutritive Skelett-muskeldurchblutung
Arch. Kreislaufforschung 49, 36 (1966)
36. Staubesand, J.: Zur Orthologie der arterio-venösen Anastomosen in: Die arterio-venösen Anastomosen (Anatomie, Pathologie, Klinik)
Hrsg. F. Hammersen und D. Gross
Bern - Stuttgart: Huber 1968
37. Starling, E.H.: On the absorption of fluids form the connective tissue spaces
J. Physiol. (London) 19, 312 (1896)
38. Szentivanyi, M.,
Kunos, G.,
and Inhasz-Nagy, A.: Modulator theory of adrenergic receptor mechanism: vessels of the dog hindlimb
American J. Physiol. 218, 869 (1970)
39. Wiemers, K.: Über gefäßerweiternde Aralkyle der Adrenalin-Benzedrinreihe
Arch. exper. Path. und Pharmak. 213, H 3/4, 283 - 313 (1951)
40. Wiemers, K.: Über gefäßerweiternde Aralkyle der Adrenalin-Benzedrinreihe
Arch. exper. Path. und Pharmak. 213, H 3/4, 314 - 334 (1951)
41. Witzleb, E.: Über den Venentonus
Med. Welt 35, 1843 - 1847 (1966)
42. Zweifach, B.W.: Functional behavior of the microcirculation
Springfield, Ill. (USA): Ch.C. Thomas (1961)

43. Zweifach, B.W.: Basic mechanisms in peripheral vascular homeostasis
In: Transactions of the third conference on factors regulating blood pressure, p. 13, eds. B.W. Zweifach (1949)

LEBENS LAUF

Am 31. 7. 1946 wurde ich, Klaus Hällfritzs, als Sohn des Wirtschaftsprüfers Dr. Wilhelm Hällfritzs und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Kissel, in Landau/Pfalz geboren.

In Stuttgart-Obertürkheim besuchte ich von 1953 bis 1957 die Volksschule und in Eßlingen/N von 1957 bis 1966 das altsprachliche Georgii-Gymnasium bis zum Abitur im Frühjahr 1966.

Im Sommersemester 1966 begann ich an der med. Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Medizinstudium, welches ich nach dem Physikum im Herbst 1968 mit dem Staatsexamen am 17. 12. 1971 abschloß.

In der Zeit vom Oktober 1969 bis Dezember 1970 und Februar bis August 1972 führte ich den experimentellen Teil der Dissertationsarbeit am pharmakologischen Institut der Universität München durch. Teilergebnisse wurden im Frühjahr und Sommer 1971 veröffentlicht.

